

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 304

Contribution à l'étude des différentes législations concernant les sérums thérapeutiques

Les législations n'évoluent pas pour évoluer; elles évoluent pour s'adapter : et leur progrès résulte du choc inattendu d'une invention venant à se produire dans l'ordre matériel, intellectuel ou moral.

Jean CRUET.

La vie du Droit.

Le savant, beaucoup plus que le juriste par ses raisonnements, prépare, par ses découvertes, le droit de demain.

Id.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 8 Janvier 1941

PAR •

Pierre GALLINE

Licencié en Droit

Né le 27 Juillet 1911, à ROMANS (Drôme)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

—
1941

**Contribution à l'étude des différentes législations
concernant les sérums thérapeutiques**



Digitized by the Internet Archive
in 2026

UNIVERSITÉ DE LYON

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE - N° 304

Contribution à l'étude des différentes législations concernant les sérums thérapeutiques

Les législations n'évoluent pas pour évoluer; elles évoluent pour s'adapter : et leur progrès résulte du choc inattendu d'une invention venant à se produire dans l'ordre matériel, intellectuel ou moral.

Jean CRUET.

La vie du Droit.

Le savant, beaucoup plus que le juriste par ses raisonnements, prépare, par ses découvertes, le droit de demain.

Id.

THÈSE

POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

SECTION DE PHARMACIE

présentée et soutenue publiquement devant la Faculté de Médecine et de Pharmacie

Le 8 Janvier 1941

PAR

Pierre GALLINE

Licencié en Droit

Né le 27 Juillet 1914, à ROMANS (Drôme)



LYON

BOSC Frères M. & L. RIOU

IMPRIMEURS-ÉDITEURS

42, Quai Gailleton, 42

1941

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire.....	M. L. HUGOUNENQ
Doyen	M. J. LEPINE.
Assesseur	M. A. MORFL.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. LANNOIS, HUGOUNENQ, PIC, CONDAMIN, PAVIOT,
NICOLAS, VILLARD, NOVE-JOSSERAND, TIXIER, COLLET, GAYET, CLUZEY
BERARD, COURMONT, GUIART, PIERY

PROFESSEURS

Cliniques médicales.....	MM. FROMENT SAVY.
Cliniques chirurgicales.....	PATEL. LERICHE (En mission)
Clinique obstétricale et Accouchements.....	VORON.
Clinique ophtalmologique	BONNET.
Clinique dermatologique et syphiligraphique.....	FAVRE.
Clinique neurologique et psychiatrique.....	LEPINE (J.).
Clinique médicale infantile	MOURIQUAND.
Clinique gynécologique	COTTE.
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	REBATTU.
Clinique urologique	CIBERT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie.....	TAVERNIER.
Clinique et prophylaxie de la tuberculose.....	X..
Clinique des maladies infectieuses.....	J. CHALIER.
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	PONTHUS.
Chimie biologique et médicale.....	FLORENCE.
Chimie organique et Toxicologie.....	MOREL.
Matière médicale et Botanique.....	MANCEAU.
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	X...
Anatomie	LATARJET.
Histologie	POLICARD.
Physiologie	HERMANN.
Pathologie interne.....	CORDIER.
Pathologie générale et thérapeutique.....	CADE.
Anatomie pathologique.....	J.-F. MARTIN.
Chirurgie opératoire.....	SANTY.
Médecine expérimentale et comparée et Bactériologie.....	ARLOING (F.).
Médecine légale.....	MAZEL.
Hygiène	ROCHAIX.
Pharmacie et Pharmacologie.....	LEULIER.
Hydrologie thérapeutique et Climatologie.....	X..

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale.....	MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie.....	NOEL.

AGREGES

MM. GABRIELLE CHAMBON REVOL ENSELME SEDALLIAN CREYSSEL DE ROUGEMONT	MM. P. RAVAUULT PIGEAUD CROIZAT DELORE JOSSERAND MORIN BERTRAND	MM. CLAVEL LEVRAT BANSILLON MALLET-GUY ROMAN PEYCELON JOURDAN	MM. FROMENT (R.). MARTIN (P.-E.). MOUNIER-KUHN BROUSSY PIFFAULT
--	--	--	--

EXAMINATEURS DE LA THESE

MM. ROCHAIX, *président*, LEULIER, *assesseur*
SÉDALLIAN et REVOL.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA FEMME

A MON PERE

A MA MERE

A MON FILS

A MA SŒUR

A MON PRESIDENT DE THESE

MONSIEUR LE PROFESSEUR ROCHAIX

A MES JUGES

MONSIEUR LE PROFESSEUR LEULIER

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SEDALLIAN

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ REVOL

A MES PARENTS

A MES AMIS

Contribution à l'étude des différentes législations concernant les sérums thérapeutiques

PREMIÈRE PARTIE

LEGISLATION COMPAREE CONCERNANT LES SERUMS THERAPEUTIQUES

CHAPITRE PREMIER

Définitions des Sérums Considérations générales

Nous nous proposons d'étudier la législation des sérums dans les divers pays ; mais, avant de commencer cette étude sur les divers règlements et lois régissant la préparation, la vente, le contrôle des divers sérums, il nous faut tout d'abord définir ce que nous entendons et ce qu'il faut entendre sous le nom de sérums thérapeutiques.

A une certaine période, il fut à la mode de donner le nom de sérum à un grand nombre de préparations qui n'y ressemblaient en rien ; il s'agissait le plus souvent de solutions de sels minéraux ou organiques

de composition chimique bien définie, soluté de chlorure de sodium dit sérum physiologique, solutés dits sérum glucosé, sérum bicarbonaté, etc., qui n'avaient en général de commun avec les sérums que leur isotonie et encore existait-il des produits dits sérums hypertoniques.

Vers 1918, certaines personnes s'étaient demandé si tous les produits portant le nom de sérums ne devaient pas être réglementés, ce qui aurait fait tomber sous le coup de la loi de 1895 les diverses solutions dont nous venons de parler, ce qui était évidemment exagéré. L'Académie de médecine s'en émut et chargea M. le Professeur A. Netter d'étudier la question et de lui présenter un rapport. M. Netter a pris pour base de la discussion la définition du mot sérum telle que l'avait donnée Littré particulièrement qualifié puisqu'il fut en même temps membre de l'Académie de médecine et de l'Académie Française ; Littré dit dans son dictionnaire :

Sérum. m. s. Terme de physiologie ; liquide qui se sépare du caillot du sang quelque temps après la coagulation de ce liquide ; sérum de lait ou petit lait, liquide limpide de saveur douce sucrée un peu acide formant les neuf dixièmes du lait duquel il se sépare par la coagulation spontanée ou artificielle du caseum ».

M. le Professeur Netter considère l'extension du terme de sérum à des solutions minérales comme un abus de langage et estime qu'il conviendrait de ne pas tolérer l'emploi du mot sérum pour des solutions minérales ou organiques de composition déter-

minée ; la dénomination de sérum en pareil cas lui paraît tout à fait impropre, n'étant justifiée en aucune façon par l'étymologie et ne pouvant que créer une confusion fâcheuse dans l'esprit des malades et de leur entourage.

La commission des sérums avait, le 7 novembre 1904, exprimé le désir que le mot de sérum soit réservé au sérum de sang.

La commission du Codex, lors de l'édition de 1908, avait été elle aussi frappée de ces abus et avait demandé que la solution de chlorure de sodium isotonique soit appelée soluté de chlorure de sodium et non sérum physiologique. Le Codex de 1908 avait d'ailleurs donné la définition suivante : « Les sérums thérapeutiques employés jusqu'à ce jour proviennent du sang d'animaux, notamment de chevaux, immunisés contre diverses maladies contagieuses. Ils peuvent être délivrés à l'état liquide ou à l'état sec ». Ces produits avaient de plus été inscrits dans une rubrique spéciale « Préparations physiologiques soumises à une réglementation spéciale (Loi du 25 avril 1895) ».

Dans l'édition de 1937, les sérums sont placés dans le corps de l'ouvrage sous la rubrique générale Sérums qui dit : « on utilise en thérapeutique sous le nom de sérums les liquides provenant de la coagulation du sang de divers animaux, tantôt normaux, tantôt immunisés contre les microbes de certaines maladies, tantôt soumis à des traitements divers tels que saignées répétées, ablations d'organes, etc. » et sous le titre Sérums d'animaux immunisés. « Ces sérums pro-

viennent du sang d'animaux immunisés contre diverses infections ou intoxications d'origine microbienne ou animale; ils renferment une quantité plus ou moins importante de principes antitoxiques ou antimicrobiens (anticorps) élaborés par l'organisme consécutivement aux injections immunisantes. »

Nous n'envisagerons pas ici la question du sérum de lait qui n'est pas ou très peu employé, quoique Lereboullet ait présenté en 1899 un rapport sur la sérothérapie reconstituante par le petit lait.

Nous étudierons seulement les sérums provenant du sang d'animaux ou d'hommes immunisés naturellement ou artificiellement, possédant des propriétés préventives ou curatives contre certaines maladies contagieuses.

CHAPITRE II

Nécessité d'une législation et d'une réglementation des Sérums

Les sérums thérapeutiques dont les effets bienfaisants sont aujourd'hui incontestables peuvent, s'ils ont été préparés dans de mauvaises conditions provoquer des accidents ou même des infections, s'ils sont contaminés par des microbes pathogènes.

Je citerai cette phrase du rapport de M. Bourrillon rapporteur à la Chambre des Députés, du projet de la loi de 1895 : « Combien de fois a-t-on vu se produire, dit-il, après injection de ces produits, des accidents ou des phénomènes infectieux des plus graves ». De plus, n'est-on pas exposé à inoculer les maladies des animaux transmissibles à l'homme, telles la morve, le charbon, la fièvre ondulante, la tuberculose ?

De plus, il ne suffit pas aux sérums d'être inoffensifs, il faut encore qu'ils soient actifs ; pour certains produits, le manque d'activité ne présenterait pas les mêmes inconvénients ; ce serait seulement un acte malhonnête ou délictueux du fabricant relevant du service des fraudes, mais, lorsqu'il s'agit de ces produits, il faut que l'on puisse compter absolument sur

leur activité thérapeutique ; la guérison du malade est parfois une question d'heure et l'administration de produits inactifs, en donnant une fausse sécurité, pourrait amener les plus cruels mécomptes.

Le député Bourrillon dit encore : « Récemment une grave épidémie de diphtérie a éclaté dans un centre minier important ; on demanda du sérum à un établissement régional qui paraissait offrir toutes les garanties nécessaires, tant au point de vue de la science et de la compétence qu'au point de vue de l'honorabilité du personnel. Les résultats obtenus avec le sérum provenant de cet établissement furent absolument nuls. Devant cet insuccès et devant l'extension rapide et violente de l'épidémie on se décida à recourir au sérum de l'Institut Pasteur et, dès lors, on put constater un abaissement considérable de la mortalité ».

Ainsi, le premier sérum employé était, d'une façon indirecte peut-être, mais réelle, cause de la mort d'un grand nombre de personnes.

Et le rapporteur ajoute encore : « Est-ce à dire que l'on doive accorder un monopole à ce dernier laboratoire ? Evidemment non ; mais cela démontre que, même préparé par des personnes instruites et consciencieuses, mais n'ayant pas une pratique suffisante, le sérum antidiphtérique peut rester inefficace s'il ne devient pas dangereux.

Que serait-ce si sa fabrication était laissée sans contrôle à certains industriels qui ne reculeraient devant aucun trafic, devant aucune fraude ? Cette exploitation de la maladie est déjà organisée et je

n'en veux pour preuve que la quantité énorme de sérum qui est recueillie tous les jours dans les abattoirs de Paris et qui, soyez-en sûrs, est expédiée soit en France, soit à l'étranger, comme sérum antidiphthérique ».

C'est pourquoi on ne saurait s'entourer de trop de précautions pour surveiller la préparation, la vente, l'activité des produits sérothérapiques livrés à la consommation.

Une loi est nécessaire et je n'en veux pour preuve que le fait que tous les pays du monde, même les plus réfractaires à une codification, ont peu à peu élaboré des règles strictes au sujet des sérums thérapeutiques.

Cette réglementation a généralement commencé par le sérum antidiphthérique qui a été le premier à être employé en grand et qui est le seul jusqu'à maintenant à avoir reçu une codification internationale complète.

Comment et dans quel esprit cette législation doit être conçue ; elle ne doit être ni trop lâche pour que l'on puisse y échapper, ni trop étroite pour laisser le champ libre à l'incessante marche en avant de cette partie de la thérapeutique ; elle doit enfin être adaptée aux conditions spéciales à chaque pays.

Nous allons voir rapidement dans les chapitres suivants quels sont les points qui ont été le plus souvent étudiés dans les divers pays et quelles sont les solutions les plus généralement adoptées.

CHAPITRE III

Les différents points à envisager au point de vue législatif

Comme toutes les autres lois, celles concernant les sérums varient dans leur forme et dans leur expression avec les divers pays et avec les conditions particulières à chacun d'eux.

Dans certains pays, France par exemple, jusqu'en 1934, elles se bornent à donner des indications très générales, dans d'autres, au contraire, Hollande, tout est minutieusement prévu ; mais les plus grandes différences proviennent essentiellement de la position de chaque pays vis-à-vis de la production ; la législation variera selon que le pays sera surtout producteur ou surtout importateur.

Un pays qui n'a pas, à proprement parler, de production nationale ou une production nationale faible eu égard aux besoins aura une législation essentiellement douanière ; le Pérou, par exemple, où la législation relative à notre sujet se compose d'un décret présidentiel et d'un règlement en 52 articles qui lui est adjoint, envisage essentiellement l'importation ; mais cela avec une minutie extrême ; établissant des tarifs douaniers et des règlements très

stricts qui pourraient facilement passer pour exagérés aux yeux de personnes non averties.

Dans d'autres pays, au contraire, c'est à la production surtout que s'attache la loi ; ainsi en Hollande, un décret du 10 mars 1934 réglemente très sévèrement cette production et énumère avec soin les précautions qui doivent être prises pour la fabrication, l'installation des étables, les visites d'animaux, etc...

Faire une étude particulière de chaque législation nous entraînerait vraiment trop loin et ne nous paraît pas d'un grand intérêt pratique ; nous préférons étudier les différents points généralement envisagés dans la plupart des pays et dégager les solutions le plus souvent adoptées, ainsi que les mesures particulières qui nous paraîtront les plus intéressantes.

Au cours de cette étude, nous avons pu dégager un certain nombre de points principaux que nous allons étudier dans l'ordre suivant :

1° *Fabrication.*

- Autorisation de fabriquer.
- Inspection des établissements producteurs.
- Personnel technique.
- Laboratoires et bâtiments de fabrication. Etables.
- Animaux.
- Registres à tenir.
- Contrôle au départ.

2° *Mentions concernant les réipients.*

- Flacons et réipients.
- Etiquettes et indications qu'elles doivent porter.

- Date de fabrication. Date de retrait.
- Indication de l'activité et doses.
- Estampille officielle.
- Contrôle.

3° *Mentions concernant le produit lui-même.*

- Aspect.
- Stérilité.
- Antiseptiques.
- Innocuité.
- Contenu en protéines.
- Efficacité, authenticité.

4° *Admission des produits étrangers.*

5° *Délivrance, sanctions.*

CHAPITRE IV

Fabrication

AUTORISATION

Dans presque tous les pays, à l'exception toutefois de ceux où la fabrication des sérums est entièrement libre, pays qui se font d'ailleurs de plus en plus rares, une autorisation préalable est nécessaire pour celui qui veut entreprendre la fabrication de ces produits (Allemagne, Autriche, Brésil, Espagne, Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Italie, Mexique, Pays-Bas, Pérou, Suisse, Yougoslavie, etc... ; et les règlements ne se comprendraient guère sans le caractère préalable de cette autorisation. A quoi servirait-elle si les fabricants pouvaient mettre leurs produits en circulation avant d'y être autorisés et avant que ces produits aient été vérifiés tant au point de vue de l'efficacité qu'au point de vue de l'innocuité.

Cette autorisation est donnée par des personnes variant d'un état à l'autre mais qui sont généralement expressément désignées par la loi, le ministre de la santé publique en Allemagne, en France, en Pologne, le ministre de l'intérieur en Italie, le Surgeon Général of the Public Health service aux Etats-

Unis, l'inspection générale de la santé publique en Espagne, la direction générale de la santé publique au Pérou, l'autorité cantonale en Suisse. En France, par décret du Ministre de la Santé publique, après avis de l'Académie de Médecine et du Comité consultatif d'Hygiène publique de France.

Cette autorisation peut être générale ou spéciale ; le plus souvent, elle doit être demandée pour chaque produit séparément.

Tantôt la forme de cette demande est fixée (Etats-Unis) et un certain nombre de mentions doivent y figurer ; tantôt la demande ne revêt pas une forme particulière mais l'administration se réserve le droit de faire une enquête sérieuse et une inspection sévère de l'établissement avant de l'accorder.

Les mentions le plus souvent demandées sont

En Allemagne :

- Plan des locaux ;
- Produit que l'on veut fabriquer ;
- Action, mode de fabrication du produit ;
- Modes de vérification ;
- Procédés de conservation ;
- Durée de l'efficacité.

En Espagne :

- Nature et bases scientifiques des produits ;
- Note descriptive et plan des laboratoires ;
- Moyens ;
- Mise en vente ;
- Caractéristiques ;
- Durée de conservation maximum.

En France :

Objet de la demande en précisant la nature du produit ;

Nom et adresse de l'établissement producteur, avec indication précise du lieu de fabrication du produit ;

Noms, prénoms, qualité dans l'entreprise de toute personne qui, par sa fonction soit technique, soit commerciale, assume une responsabilité dans la direction ;

L'engagement, par le demandeur, de satisfaire aux exigences de l'enquête préalable à la délivrance de l'autorisation ainsi qu'au paiement des frais relatifs à cette enquête ;

A la demande doivent être joints :

Une note technique très complète indiquant le mode de préparation et la composition exacte du produit, les moyens à employer pour procéder à son identification et au contrôle de qualité, ainsi que les conditions à réaliser pour assurer sa conservation ;

Une notice descriptive, avec plan coté, du laboratoire dans lequel est fabriqué le produit ;

Un projet d'étiquette portant les mentions spécifiées à l'article 2 de l'arrêté du 5 février 1937 ;

La documentation scientifique relative au produit et, éventuellement, les observations médicales relatives aux résultats thérapeutiques obtenus.

En Yougoslavie :

Preuve que le personnel est spécialisé ;

Que le demandeur l'est aussi ;

Plan des bâtiments, laboratoires, étables ;
Organisation administrative et organisation du travail.

D'après ces quelques exemples, nous pouvons voir que les règlements visent plus spécialement :

Les méthodes de fabrication ;
L'organisation matérielle de l'établissement ;
La compétence du personnel ;
La fabrication des produits ;
La justification de leur activité ;
La durée de leur activité ;
Les moyens de conservation prévus ;
La forme sous laquelle les produits seront vendus.

Les licences sont généralement valables tant qu'elles n'ont pas été suspendues, Etats-Unis, France, avant la dernière loi ; elle est parfois annuelle, parfois donnée pour une durée plus longue, France cinq ans, quoique la durée puisse être moindre pour un produit déterminé ; mais elle est toujours essentiellement révocable ; elle peut, comme cela se produit souvent en France, être donnée sous certaines réserves particulières pour un produit déterminé, réserves concernant la fabrication, l'étiquetage ou la dénomination du produit.

Une grande importance est généralement attachée aux locaux dans lesquels s'effectue la préparation et un changement de local nécessite souvent une nouvelle demande (Allemagne, France) ; la loi des Etats-Unis prévoit que tout changement important dans le personnel, les méthodes de fabrication, la situation des bâtiments ou l'outillage doit être immédia-

tement signalé par le fabricant au Surgeon General of the Public Health Service.

INSPECTION

Avant de donner cette autorisation, la loi prescrit le plus souvent aux services compétents de s'assurer, par une inspection préalable, que toutes les précautions ont été prises pour que la fabrication des sérums ait lieu avec le maximum de garanties.

Aux Etats-Unis, par exemple, une première inspection est faite dès que l'établissement est en plein ordre de marche et qu'il fabrique le produit définitif pour lequel la licence est demandée ; cette inspection est sévère, l'inspecteur doit examiner en détail les méthodes de préparation, de conservation et de distribution employées dans la fabrication des sérums ; il fait part des résultats de sa visite au Surgeon General of the Public Health Service qui juge s'il n'y a pas d'inconvénient à accorder la licence ; si cette licence est refusée, une autre inspection a lieu après seulement que les intéressés auront donné l'assurance que les conditions défectueuses ayant occasionné le refus antérieur auront été corrigées.

La plupart des autres pays demandent aussi une inspection préalable (Espagne, France, Italie).

En France, toute demande d'autorisation fait l'objet d'une enquête préalable à laquelle il est procédé par la commission des sérums ; cette enquête porte sur l'origine des produits ainsi que sur leur provenance, leur appellation, leur fabrication, les moyens de leur identification et leur teneur en substances

utiles. Pour faciliter cette enquête, la demande présentée par le fabricant doit décrire le procédé de fabrication, non seulement dans son principe, mais aussi dans son mode opératoire, de telle façon que les inspecteurs puissent suivre la fabrication et prélever des échantillons au cours de celle-ci.

En dehors de cette inspection préalable, la plupart des états prescrivent des inspections périodiques par des fonctionnaires qualifiés, capables de vérifier si les produits sont bien préparés conformément à la loi, si les conditions particulières imposées pour tel produit sont bien respectées. Ces inspecteurs sont généralement autorisés et même parfois tenus de faire des prélèvements sur les produits en cours de fabrication ; ces prélèvements sont envoyés à des laboratoires officiels pour vérification. Ces inspecteurs peuvent en général faire effectuer d'eux-mêmes la saisie des produits non conformes à la loi, soit dans l'établissement d'origine, soit chez les revendeurs.

PERSONNEL.

Il est évident que l'Etat, voulant s'entourer de garanties suffisantes, demandera à celui qui veut fabriquer des sérums certaines connaissances et souvent même lui demandera de faire la preuve de ses capacités.

D'autre part, et nonobstant les références demandées au directeur, les diverses législations exigent souvent des connaissances techniques suffisantes chez le personnel (Etats-Unis, Grande-Bretagne, Norvège, Pologne).

Le directeur technique est généralement tenu de posséder certains diplômes, médecine, pharmacie, sciences ou art vétérinaire.

D'autre part, la plupart des législations exigent qu'un vétérinaire assure la surveillance des animaux de l'établissement.

ANIMAUX.

Quoique autorisés, les établissements ne peuvent organiser leur production à leur gré et l'Etat leur impose certaines règles généralement assez strictes en ce qui concerne les animaux producteurs de sérum ; car, en effet, si ces animaux étaient atteints d'une maladie quelconque communicable à l'homme, le sérum en provenant pourrait être un dangereux agent de propagation de ces maladies ; aussi, la plupart des pays exigent-ils un minutieux examen de chaque animal avant que celui-ci soit employé à la fabrication des sérums et ces précautions ont encore été rendues plus sévères depuis quelques années.

Les animaux producteurs doivent être placés sous la surveillance constante d'un vétérinaire ou d'une personne qualifiée et se trouver en parfait état de santé (Etats-Unis, France, Pays-Bas, Italie, Suisse, Espagne, Allemagne).

Le plus souvent, ces animaux doivent être soumis à une quarantaine d'une durée variable ; au moins 7 jours aux Etats-Unis, en France, en Grande-Bretagne ; 15 jours aux Pays-Bas.

En plus de cette quarantaine, les animaux doivent être examinés très sérieusement au point de vue de la :

Morve (Etats-Unis, France, Pays-Bas, Grande-Bretagne, Allemagne) et subir l'épreuve de la malléine ;

Tuberculose (Etats-Unis, France, Grande-Bretagne, Allemagne) et subir l'épreuve de la tuberculine ;

Gourme (Allemagne) ;

Fièvre aphteuse (Allemagne) ;

Péri-pneumonie (Allemagne) ;

Fourme (Allemagne) ;

Avortement épizootique (Allemagne) ;

Brucelloses (France).

D'autre part, ces animaux, même vivant dans des étables bien entretenues, sont en contact avec des fumiers et la terre, et pourraient être infectés par le bacille tétanique ; aussi, exige-t-on souvent la vaccination anti-tétanique.

Aux Etats-Unis, les animaux, sauf ceux qui sont immunisés activement contre le tétanos, doivent recevoir au moins 500 unités tous les 15 jours ou 2.000 tous les mois.

En France et en Grande-Bretagne, ils doivent être immunisés de telle façon que leur sérum contienne de l'antitoxine tétanique pendant toute la durée du traitement.

Aux Etats-Unis, en cas d'infection avérée ou suspecte de morve, fièvre aphteuse, charbon, tétanos, gangrène gazeuse, chez les animaux utilisés, le fabricant doit avertir immédiatement le Surgeon General of the Public Health Service.

La loi indique parfois certaines espèces à employer de préférence à d'autres ; en Allemagne notamment, il est prescrit d'employer de préférence

des bœufs ou des vaches, les dangers d'épizootie étant moins grands.

Enfin, ces animaux ne doivent généralement pas être utilisés dans un autre but quel qu'il soit.

LOCAUX. BATIMENTS DE FABRICATION ET ÉTABLES.

De même qu'elles s'occupent des animaux, les lois s'occupent aussi des locaux dans lesquels ils vivent, étables, écuries, et de ceux dans lesquels sont préparés les sérums, laboratoires et bâtiments annexes.

En dehors de celles qui demandent qu'un plan de l'établissement soit joint à la demande d'autorisation, France par exemple, presque toutes s'en occupent plus ou moins sérieusement ; et, dans certains pays, l'autorisation n'est valable que pour les locaux pour lesquels elle a été donnée (Allemagne, France, Grande-Bretagne).

L'attention du législateur s'est le plus souvent portée sur les étables, les locaux de saignée et de fabrication.

Pour les étables, la législation hollandaise en particulier a étudié la chose avec un très grand soin et nous allons en parler un peu longuement, car elle nous a paru la plus complète à cet égard.

Les étables doivent être assez spacieuses et munies d'un plancher imperméable aux liquides.

L'écoulement du fumier, de l'urine et autres déchets doit être assuré d'une façon parfaite.

Le plancher, les murs, les cloisons, les mangeoires, les auges, les conduites doivent pouvoir être duement rincés et éventuellement désinfectés.

Elles doivent être munies d'eau potable.

Les ouvertures doivent être grillagées avec des toiles métalliques ayant 11 mailles pour deux centimètres carrés.

Le fourrage ne doit se trouver dans les étables que dans les mangeoires ou dans des caisses bien fermées.

Des box doivent être prévus pour les grands animaux et isolés de telle façon qu'il ne soit pas possible à des animaux traités avec des virus différents d'entrer en contact ; chaque box doit avoir une mangeoire et une auge isolée de celle des autres compartiments.

Les petits animaux ne peuvent être mis ensemble que s'ils servent à la préparation d'un même sérum et à la condition que les animaux traités avec un virus vivant ne soient jamais en contact avec ceux traités avec un virus tué.

La propreté la plus rigoureuse est exigée.

On ne doit mettre dans les étables que des animaux utilisés pour la préparation des sérums ou pour des buts analogues.

Il ne doit pas y être exécuté d'autres travaux que ceux nécessaires aux soins des animaux.

Les opérations que doivent subir les animaux ne doivent avoir lieu que dans des locaux isolés de l'étable et répondant à des conditions qui sont celles énumérées au début pour les étables.

D'autres prescriptions sont établies pour les divers bâtiments.

Les bâtiments où s'effectue la récolte des sérums devront être tenus très propres et bien éclairés ;

N'être utilisés pour aucun autre usage quel qu'il soit ;

Pouvoir être isolés des locaux destinés à un autre usage ;

Etre munis de planchers imperméables pour pouvoir être nettoyés et désinfectés facilement ;

Etre munis d'un lavabo ;

Etre munis de tables recouvertes d'étoffe imperméable, facile à nettoyer et à désinfecter ;

Etre munis en quantité suffisante des instruments nécessaires de bonne qualité.

La préparation doit avoir lieu de telle façon que chacune des opérations ait lieu dans une pièce séparée.

Aux Etats-Unis d'Amérique, ces pièces doivent pouvoir être nettoyées, être propres et bien entretenues ; on ne doit pas conserver de fumier permettant l'éclosion des mouches à proximité des locaux qui doivent être efficacement protégés contre elles. S'il existe dans l'établissement des laboratoires où l'on fait des diagnostics concernant des microbes pathogènes, ces locaux doivent être entièrement distincts de ceux où l'on prépare des produits biologiques.

Toutes les manipulations portant sur des microbes sporulés doivent être faites à part des autres opérations et les récipients marqués d'une façon permanente de façon à éviter la possibilité d'une communication réciproque de l'infection.

En Allemagne, il doit y avoir une étable de quarantaine bien isolée avec fosse à fumier séparée ;

le personnel qui y est attaché doit être à part et ne pas pénétrer dans les autres étables.

En France, les écuries doivent être isolées des laboratoires.

En Grande-Bretagne des prescriptions sont édictées pour l'enlèvement des fumiers et la tenue des étables ; les sérums doivent être recueillis dans un local spécial et toutes les opérations doivent être effectuées de telle façon que la stérilité soit maintenue ; les locaux où les sérums restent exposés à l'air pendant les manipulations doivent être assez loin des étables pour éviter la contamination aérienne par les excréments des animaux, être inaccessibles aux mouches et faciles à désinfecter.

Ainsi que nous le voyons par ces divers exemples, les dispositions législatives tendent à assurer un bon état sanitaire chez les animaux, à éviter les contaminations diverses et à éloigner autant qu'il est possible les microorganismes sporulés, tant des animaux donneurs de sérum, que des produits en cours de préparation.

REGISTRES.

La plupart des législations prévoient un certain nombre de registres qui doivent être tenus par l'établissement producteur et ceci en vue de faciliter le contrôle et de retrouver rapidement les causes d'une infection s'il s'en produit une, ainsi que de déterminer la composition exacte du lot qui aurait été infecté.

En France, tout fabricant doit tenir, pour tout

produit dont la fabrication a été autorisée, un registre spécial coté sur lequel chaque lot provenant d'une même série d'opérations de fabrication est désigné par un numéro d'ordre ; ce registre, qui est conservé au moins cinq ans, doit obligatoirement mentionner, pour chaque lot numéroté :

Les délais de sa préparation ;

Les essais de qualité effectués ;

La date du dernier essai ;

Le nombre des récipients dans lesquels sa répartition a été effectuée et au fur et à mesure du débit, les noms et adresses des destinataires.

En Allemagne, trois livres doivent être tenus, mettant en évidence :

1° pour la fabrication :

La nature et la composition du produit ;

Le numéro de fabrication ;

La date de la récolte ou de la préparation ;

Le mode de récolte ou de préparation ;

La quantité récoltée ;

Le résultat de la vérification pratiquée à l'établissement.

2° pour les produits contrôlés par l'Etat indiquant :

La date d'envoi pour vérification ;

La date de cette vérification ;

Le résultat de cette vérification ;

Les remarques des fonctionnaires du contrôle.

Deux autres livres ou listes au sujet de l'entretien, de l'utilisation et du contrôle de l'effectif des animaux.

a) Liste d'entrée en quarantaine mettant en évidence :

Le numéro, l'âge, le sexe, les signes particuliers de chaque animal ;

La provenance des animaux ;

Le jour de la mise en étable de quarantaine ;

Les observations du vétérinaire à l'entrée et pendant la quarantaine ;

Le jour et la nature de la première inoculation ;

La date de l'entrée en étable de traitement.

b) Liste des traitements mettant en évidence :

Le numéro, l'âge, le sexe, les signes particuliers de chaque animal ;

La nature et la durée du traitement ;

La marche de la température et des phénomènes locaux ou généraux ;

Les dates des prises de sang et les quantités de sérum recueillies ;

Les résultats de la surveillance et éventuellement les constatations à l'abattage ;

Éventuellement, l'emploi ultérieur des animaux le jour et le mode de sortie.

3° un registre pour la livraison, mentionnant :

La nature et la composition du produit ;

Le numéro de fabrication ;

La quantité du produit ;

La date de livraison ;

Les personnes à qui cette livraison a été faite ;

La quantité restant après cette livraison.

Aux Pays-Bas, les registres doivent indiquer :

La mention et le numérotage de tous les animaux ;

- Le sexe, le signalement et l'âge de chaque animal;
- La date de l'acquisition ;
- La date de la première inoculation ;
- Le sérum à la préparation duquel l'animal a servi ;
- Si l'animal a été traité avec un virus vivant ou tué.

En Italie, doit être tenu un registre en double exemplaire où sont indiquées les quantités totales des produits contrôlés à certaines dates déterminées, en regard de chaque date, le directeur et le délégué du Gouvernement apposent leur signature ; puis, on inscrit sur le registre :

- Le résultat du contrôle ;
- La date de la répartition en flacons ;
- Le nombre de flacons.

Dans un autre registre en double exemplaire, sont consignés les flacons prêts pour la vente avec un numéro d'ordre répété sur l'étiquette du flacon ; dans une colonne spéciale figurent l'indication du lot contrôlé, d'où provient le flacon, la date de l'expédition et le nom de l'acquéreur.

En Pologne, on doit inscrire les quantités de sérums et de vaccins produites avec les dates de production et les noms des acheteurs ; d'autre part, des registres indiquant les quantités de sérum produites et le nombre des animaux immunisés doivent être déposés au Ministère de la Santé publique.

Aux Etats-Unis, il doit être tenu des procès-verbaux des opérations de stérilisation et d'autopsie et un registre où sont notées les opérations subies par chaque lot de sérum avec la date de distribution et la manière dont elle s'est opérée de façon à ce que,

partant d'un échantillon quelconque pris sur le marché, on puisse remonter jusqu'à la première phase de la préparation.

Certaines législations ne parlent pas de ces registres, mais il est bien évident qu'ils sont obligatoires pour tout producteur consciencieux alors même que cela ne lui servirait qu'à des vérifications personnelles ; même dans certains pays, on peut penser que le législateur a sous-entendu la tenue de ces livres quand il demande à un producteur à propos d'une contre-épreuve des renseignements sur les quantités de sérum de chaque lot, quantité de substance conservatrice..., comme c'est le cas au Brésil.

CONTRÔLE AU DÉPART.

Dans certains pays, avant que les produits soient livrés au public, l'Etat se réserve le droit d'effectuer ou de faire effectuer des analyses montrant que le produit répond bien à sa dénomination, qu'il est actif et inoffensif, et ceci nonobstant les inspections périodiques prévues.

En Allemagne, par exemple, il existe un contrôleur placé à demeure dans l'établissement ; la personne qui est chargée de ce contrôle est proposée par l'établissement et agréée par l'Etat ; elle doit prélever ou faire prélever et plomber en sa présence, des échantillons de chaque produit, et les envoyer à l'Institut de Thérapeutique de Francfort ; pendant ce contrôle, les produits sont enfermés dans un fœcal dont elle a la clef ; elle doit surtout tenir la main à ce que les produits soumis au contrôle offi-

ciel ne soient mis en vente que si cette vente est légitime en vertu du résultat de la vérification ; elle doit aussi veiller à l'étiquetage et tenir un certain nombre de registres relatant toute son activité.

Sur ces registres doivent, en particulier, être notés :

Le numéro de contrôle ;

La quantité remise au fonctionnaire et le nombre total des récipients remplis ;

La date de la prise en charge par le fonctionnaire ;

Le mode de récolte et la quantité de sang recueillie ; la quantité de sérum recueillie ;

La quantité et la nature des substances conservatrices ;

Les résultats de la vérification faite par l'établissement ;

La date du prélèvement ;

La date de l'expédition ;

La date de réception du résultat ;

Le jour de remplissage ;

Les résultats de la vérification officielle ;

Le mode de remplissage ;

Nombre et contenu des récipients obtenus ;

Date de disposition des produits ;

Date et nature des dispositions prises pour les produits dont la mise en circulation n'a pas été autorisée.

En Italie, des échantillons sont prélevés en présence d'un médecin officiel ou d'un autre délégué du Gouvernement.

En Belgique, c'est en présence d'un délégué du laboratoire chargé du contrôle ; puis la provision est enfermée dans une armoire que le contrôleur n'ouvre qu'après avoir pris connaissance du résultat de l'analyse.

Aux Etats-Unis, il peut être exigé (article 18) que des échantillons particuliers de certains lots de produits, ou de tous les lots d'un produit soient envoyés au laboratoire d'hygiène du Public Health Service en vue de leur examen préalablement à leur mise en vente.

Aux Pays-Bas, il y a la surveillance d'une commission du conseil d'hygiène qui examine le produit ; ce produit est gardé sous clef pendant l'examen et n'est mis en circulation qu'après contrôle, et avec une marque de ce contrôle par l'Etat mentionnant la date et le numéro de l'examen.

En Suède, tout le lot doit être envoyé par le fabricant au contrôleur et dans les flacons mêmes où il sera vendu.

Ce contrôle, que nous venons de voir, ne concerne que le produit fini et prêt à être livré à la consommation ; le contrôle en cours de fabrication est généralement confié aux inspecteurs qui visitent périodiquement les établissements, ainsi que nous l'avons vu au Chapitre IV.

La loi polonaise seule exige que des souches des cultures employées à l'immunisation des animaux soient envoyées à l'institut officiel des recherches sérologiques.

CHAPITRE V

Mentions concernant les récipients

FLACONS ET RÉCIPIENTS

L'étude et la surveillance des récipients dans lesquels les sérums sont livrés à la consommation ont attiré l'attention des législateurs de nombreux pays.

En France, les sérums doivent être livrés dans des récipients de verre scellés à la lampe ou bouchés de manière à mettre leur contenu à l'abri des contaminations microbiennes ; en fait, on emploie de moins en moins le bouchage au caoutchouc et la plupart des sérums sont livrés dans des ampoules de verre scellées.

En Allemagne, ce genre de récipient a été rendu obligatoire en 1918.

Aux Pays-Bas, ces produits ne peuvent être livrés que dans des ampoules, tubes ou flacons de verre scellés à la flamme ou bouchés au caoutchouc et protégés contre la détérioration et l'influence de la lumière par des emballages en carton, bois ou métal ; s'il s'agit de préparations contenant des sérums ou vaccins que dans des tubes, boîtes, ampoules ou flacons bien fermés. D'autres récipients peuvent être

admis suivant l'avis de la commission du Conseil d'Hygiène.

Cette préoccupation de soustraire les sérums à l'influence malfaisante de la lumière se retrouve en Belgique où les sérums doivent être conservés dans des flacons colorés ou entourés d'un emballage opaque ; de même, en Suisse.

La lumière altère-t-elle les sérums ? Cela n'est peut-être pas prouvé d'une façon absolue ; elle les décolore en général ; mais l'activité ne passe pas pour être liée à la couleur du produit. Les antitoxines sont-elles atteintes et leurs propriétés diminuées ? Nous nous contenterons de poser la question sans chercher à la résoudre ; cela risquerait de nous entraîner bien loin de notre sujet.

Aux Etats-Unis, les sérums peuvent être livrés dans des seringues contenant la dose préventive ou curative toute prête à être injectée ; l'aiguille est bouchée à l'aide d'une composition spéciale stérilisée (albolène). Mais les produits utilisés en injections intra-veineuses ou intra-rachidiennes doivent être livrés dans des récipients tels qu'il soit possible d'apercevoir, dans leur contenu, l'existence d'une coloration répréhensible ou d'un sédiment.

La capacité des récipients n'est généralement pas prévue par les textes législatifs ; elle correspond le plus souvent à une dose ; l'Institut Pasteur, de Paris, par exemple, livre tous les sérums en ampoules de 10 centimètres cubes, sauf les sérums antigangréneux et antipneumococciques qui sont livrés en ampoules de 20 centimètres cubes ; ces sérums sont tous

étalonnés et ont une activité toujours constante correspondant à une dose normale ; si l'on veut une dose plus forte, on prend deux ou plusieurs ampoules.

D'autres pays, comme l'Allemagne, emploient le système inverse où tout est subordonné au titrage du sérum et où la dose thérapeutique, partant de la capacité du flacon, peut varier dans de grandes proportions suivant l'activité du produit ; il y a jusqu'à 25 divisions différentes pour le sérum antidiphthérique.

N° 0 : 200 unités.

N° I : 600 unités.

N° II : 1.000 unités.

N° III : 1.500 unités.

et l'étiquette change de couleur avec la teneur en principe actif :

de 200 à 499 unités : jaune ;

de 500 à 999 unités : verte ;

de 1.000 à 1.499 unités : blanche ;

de 1.500 à 1.999 unités : rouge ;

de 2.000 à 2.999 unités : violette ;

de 3.000 à 3.999 unités : bleue ;

de 4.000 à 5.999 unités : blanche avec raie jaune ;

de 6.000 à 7.999 unités : blanche avec raie verte ;

de 8.000 et au-dessus : blanche avec raie rouge.

ETIQUETAGE.

Les flacons de sérum doivent être dûment étiquetés et presque toutes les législations se sont occupées minutieusement de cette question.

En France, l'étiquette doit porter les indications suivantes :

Nature et composition exacte du produit ;

Mode d'administration ;

Date limite d'utilisation ;

Marque du lieu d'origine ;

Date du décret d'autorisation.

En Allemagne :

Nom de l'établissement producteur ;

Désignation exacte du produit ;

Numéro de contrôle ;

Etablissement qui a contrôlé, et indication « contrôlé par l'Etat » ;

Quantité contenue ;

Activité du produit ; nombre d'unités ;

Dernier délai d'utilisation.

Pays-Bas :

Indication du contenu ;

Nom du fabricant ;

Date de la préparation.

Etats-Unis :

Date de fabrication et durée de validité ou date de péremption ;

Nom et adresse du fabricant ;

Numéro de la licence ;

Nom exact du produit ;

Activité minima.

Il n'existe pas de titrage officiel aux Etats-Unis, s'il y a lieu ;

Numéro du lot.

Grande-Bretagne :

Nom exact très visible ;

Nom et adresse du fabricant ;

Numéro de la licence ;

Numéro du registre d'essais ;

Date de fin de fabrication ;

Indication que l'essai d'activité minima a été fait,
si nécessaire ;

Date jusqu'à laquelle le produit garde son activité ;

Nature et pourcentage des antiseptiques ;

Précautions à prendre pour que le produit conserve son activité jusqu'à la date indiquée.

Espagne :

Désignation de l'établissement producteur ;

Nom du directeur ;

Dénomination du produit ;

Quantité contenue ;

Date de fabrication ;

Date extrême de durée ;

Date de contrôle ;

Numéro du lot.

En Belgique :

Nom du fabricant ou de l'établissement producteur ;

Numéro et date de la licence ;

Numéro du lot ;

Nature du produit, quantité ;

Nombre d'unités antitoxiques par centimètre cube
ou par gramme ;

Date de fabrication (titrage) ;

Pourcentage d'antiseptique.

Nous voyons par ces quelques exemples que certaines mentions sont demandées partout :

Nom du fabricant ;

Nom du produit ;

Dates indiquant d'une façon ou d'une autre la durée de l'activité et la date de péremption ;

Si nous reprenons cette étude par mentions, nous trouvons :

Indications relatives à l'établissement producteur :

Etats-Unis, Espagne, Grande-Bretagne, France, Allemagne, Suisse, Pays-Bas, Belgique, Italie.

Nom du directeur de l'établissement :

Italie Espagne.

Nom exact du produit :

France, Allemagne, Etats-Unis, Grande-Bretagne (avec mention spéciale « très visible »), Espagne, Pays-Bas, Italie, Suisse, Belgique.

Numéro de la licence :

Etats-Unis, Grande-Bretagne, Belgique.

Date du décret d'autorisation de fabrication :

France, Italie, Espagne

Numéro d'ordre :

Italie.

Numéro du lot :

Etats-Unis, Belgique.

Numéro du contrôle :

Allemagne, Suisse.

Numéro du certificat de contrôle :

Belgique.

Date du contrôle :

Suisse, Belgique.

Date de fabrication :

Pays-Bas, Espagne, Etats-Unis, Grande-Bretagne, Italie, Belgique.

Date de retrait : France, Allemagne, Espagne, Grande-Bretagne, Belgique, Suisse.

Durée d'activité : Italie.

Indication d'activité : Allemagne Etats-Unis (activité minima), Belgique (activité minima), Suisse « si possible ».

Indication de l'établissement qui a effectué le contrôle : Allemagne.

Numéro du registre d'essais : Grande-Bretagne.

Indication de l'absence d'essai officiel : Etats-Unis.

Indication de la quantité contenue dans le récipient : Espagne, Belgique.

Indications des précautions à prendre pour la conservation : Grande-Bretagne.

Marque du contrôle : Pologne.

Mention « contrôlé par l'Etat » : Italie, Allemagne.

Date du contrôle et signature du contrôleur : Suède.

Estampille officielle : Allemagne, Pays-Bas.

Date du contrôle et numéro du lot : Espagne (si faute antérieure de l'établissement).

Mention de l'emploi d'antiseptique et pourcentage : Belgique, Grande-Bretagne, France.

Indication de l'espèce animale ayant fourni le sérum : Etats-Unis (si ce n'est pas l'espèce habituelle).

Mention du prix du flacon : Pologne.

Mode d'administration : France.

Mention que le produit a été concentré : Etats-Unis.

DATE DE FABRICATION, DATE DE RETRAIT

Toutes les législations ont imposé l'indication sur les boîtes ou flacons de certaines mentions afin que ne soient pas mis en vente des produits anciens dont l'activité pourrait être diminuée ou même des produits complètement inactifs donc nocifs.

Deux systèmes se trouvent en présence :

1° dans certains pays on indique la date de la fabrication et le temps moyen pendant lequel le produit conserve son activité;

2° dans d'autres on indique à quelle date le produit est sensé avoir perdu ses qualités.

Dans le premier système nous trouvons l'Espagne, la Grande-Bretagne, l'Italie, les Pays-Bas, la Belgique.

Dans le deuxième l'Allemagne, la France, la Grande-Bretagne, l'Espagne, la Suisse.

Certains adoptent une solution intermédiaire, les Etats-Unis par exemple, qui prescrivent l'indication d'une date dans l'un ou l'autre système.

La date de fabrication est ainsi définie par la loi américaine :

a) pour les produits pour lesquels il existe un étalonnage officiel c'est la dernière date d'un essai satisfaisant d'activité;

b) pour les produits pour lesquels il n'existe pas de titrage officiel c'est la date à laquelle a été fait le prélèvement sur l'animal, s'il s'agit de produits ani-

maux et la date de l'arrêt de la culture s'il s'agit d'autres produits.

La date de sortie d'un appareil de conservation par le froid sera acceptée au lieu de la date de fabrication pourvu que cette date de sortie ne soit pas postérieure de plus de deux ans à la date de fabrication si ce produit est maintenu constamment au-dessous de 0 degré centigrade; de plus de un an au-dessous de 5 degrés; de plus de six mois si le produit a été constamment maintenu à une température inférieure à 10 degrés ou de plus de trois mois si le produit a été conservé constamment à une température minima de 15 degrés.

Les dates après lesquelles on ne peut pas compter sans réserves justifiées que les divers produits possèdent encore leur activité spécifique (expiration des délais de validité) ne doivent pas être fixées au-delà des limites suivantes :

anatoxines à titrage officiel ou essai officiel d'activité, un an après la date de fabrication ou d'issue si l'activité dépasse le taux indiqué de 20 %, deux ans si elle dépasse de 30 %, trois ans si elle dépasse de 40 %, quatre ans si elle dépasse de 50 %;

sérums anticharbonneux antidysentérique anti-pneumococcique et antistreptococcique un an après la date de fabrication ou d'issue pour les autres sérums immunisants six mois après la date de fabrication ou d'issue;

sérums non immunisants, trois mois après la date de fabrication ou d'issue.

En Allemagne, les sérums sont vérifiés périodique-

ment (antidiphthérique, antitétanique) six mois, un an, deux ans après le premier contrôle si l'on trouve alors que le titre a baissé de plus de 10 % le numéro du lot est communiqué à tous les pharmaciens par l'administration et le lot tout entier est retiré; au bout de trois ans tout le lot est retiré.

La Pologne et la Suède ont adopté à peu de choses près ce système.

ACTIVITÉ - VOLUME - DOSES

Le plus souvent des indications relatives à l'activité sont demandées.

Aux Etats-Unis en cas de produits pour lesquels il existe un titrage officiel de l'activité, l'activité du produit doit être indiquée sur l'étiquette en unités de l'étalon officiel; lorsqu'il s'agit de produits pour lesquels on n'a pas adopté de titrage officiel d'activité et qu'il n'a pas été fait d'essai officiel antérieurement à la délivrance du produit pour la vente, l'étiquette doit porter la mention : « Il n'existe pas aux Etats-Unis de titrage officiel ».

D'autres lois demandent que soit indiquée la capacité du flacon. Espagne, ou la capacité et le nombre d'unités par centimètre cube. Belgique, Allemagne, Italie, Pologne, France; ou l'évaluation du pouvoir antitoxique ou antimicrobien par centimètre cube ou gramme de produit sec.

Pour le sérum antidiphthérique il est exigé en Belgique un minimum de 400 unités antitoxiques par centimètre cube ou de 4.000 par gramme de sérum sec.

Pour le sérum antitétanique préventif à l'usage humain 300 u. internationales par centimètre cube; pour le sérum antitétanique curatif à l'usage humain, 500 unités antitoxiques internationales par centimètre cube; pour le sérum antitétanique à l'usage vétérinaire, 250 unités antitoxiques internationales par centimètre cube.

ESTAMPILLE OFFICIELLE.

Dans certains pays tous les sérums mis en vente doivent porter une marque ou une estampille attestant qu'ils ont été contrôlés : Pologne, Suède, Italie, Belgique, Pays-Bas.

En Allemagne les flacons contrôlés portent une bande de papier par dessus le bouchon (bande de garantie) et sont plombés; sur cette bande de garantie maintenue par le plombage sont inscrits la date de l'envoi (plus obligatoire depuis le 13 décembre 1904) et le numéro du contrôle; sur le plomb se trouve d'un côté un aigle comme marque de la station de contrôle et de l'autre le nombre des unités immunisantes contenues dans le liquide, il est toutefois permis d'imprimer le nombre non sur le plomb mais sur la bande de garantie à l'encre indélébile.

Pour l'évaluation de la valeur du sérum on prend jusqu'à nouvel ordre pour base trois degrés selon que le sérum renferme 100, 150 ou 200 unités par centimètre cube (modifié par l'arrêté du 4 novembre 1895) l'estimation se fait en augmentant de 100 en 100 unités. 300 unités, 400, 500, etc.

300 unités, 400, 500, etc...

En Hollande, seuls sont soumis à la formalité de l'estampille officielle les produits provenant de l'étranger, au moment de la réception les produits sont placés sous clef après prélèvement d'échantillons; si les examens sont favorables l'autorisation d'importation est donnée et chaque lot reçoit une marque de contrôle de l'état mentionnant la date et le numéro de l'examen.

CONTRÔLE OFFICIEL.

Dans beaucoup de pays un contrôle officiel de l'état est prévu; ce contrôle peut porter soit sur tous les produits fabriqués dans l'établissement; soit seulement sur les produits pour lesquels il existe des méthodes officielles de dosage, dans d'autres enfin l'Etat se réserve le droit de faire des prélèvements quand il lui plaît et de vérifier les produits ainsi prélevés.

Le plus souvent les produits fabriqués doivent être dès la fin des manipulations placés dans un endroit fermé, des échantillons sont prélevés et envoyés au laboratoire de contrôle désigné à cet effet; le laboratoire fait les examens nécessaires et les produits ne sont mis en circulation que si l'analyse montre que le produit satisfait aux exigences de la loi, c'est ainsi par exemple que l'on procède aux Pays-Bas; en Suisse, tous les lots sont ainsi contrôlés, le pourcentage du prélèvement n'est pas prévu; de même qu'en Italie. En Belgique le prélèvement porte sur 2 à 5 % de chaque lot. En Pologne, quatre échantillons sur chaque lot.

En Allemagne il y a dans chaque usine un fonctionnaire assermenté qui fait les prélèvements, c'est-à-dire huit flacons de 5 centimètres cubes qui sont envoyés à l'Institut de thérapeutique expérimentale de Francfort, mais ce contrôle n'est fait que si la quantité de sérum est assez importante, 3 à 10 litres pour le sérum antidiphthérique, 5 à 10 litres pour le sérum antitétanique; selon le titre 200 à 500 grammes pour le sérum antitétanique sec; et des demandes peuvent être adressées à titre officieux à l'Institut de Francfort pour les produits non officiellement soumis au contrôle.

En Suède le lot entier en conditionnement de vente doit être envoyé au contrôleur.

Aux Etats-Unis une partie des lots seulement est examinée, des prélèvements sont effectués chez le fabricant avant que l'on statue définitivement sur la demande de licence, et plus tard, à l'occasion des inspections annuelles; des achats doivent être faits dans le commerce en vue du contrôle par des agents de l'Hygienic laboratory of public health service. D'autre part l'hygienic laboratory peut demander des échantillons de certains lots ou même tout le lot ainsi pour les sérums dont l'activité ne peut pas être appréciée d'une façon rigoureuse (sérum antidysentérique et antipneumococcique).

En Grande-Bretagne les fabricants doivent fournir sur requête de l'autorité compétente, telle quantité d'échantillons qu'elle désirera et sur le lot qu'elle désirera. D'autre part, si à une époque quelconque, l'autorité compétente estime que le concessionnaire a

contrevenu à une stipulation de sa licence ou des règlements, l'autorité pourra exiger comme condition du maintien que le concessionnaire lui soumette un échantillon de chaque lot et ne mette en vente ou n'offre pour la vente le dit lot qu'après délivrance par ou au nom de l'autorité compétente d'un certificat autorisant la vente de ce lot.

En France, les inspecteurs et inspecteurs adjoints des pharmacies, les inspecteurs des fraudes, les membres et membres adjoints de la commission des sérums, les directeurs des services vétérinaires départementaux, les inspecteurs des abattoirs, les inspecteurs départementaux d'hygiène peuvent, concurremment avec tous officiers de police judiciaire procéder aux recherches, opérer d'office des prélèvements d'échantillons et, s'il y a lieu, effectuer des saisies dans les établissements hospitaliers, les maisons de santé, les pharmacies, les dépôt de médicaments tenus par les médecins et en général tous les lieux où sont préparés, entreposés en vue de la livraison, débités et mis en vente des sérums et produits d'origine organique. Ces prélèvements peuvent être effectués notamment dans les laboratoires et leurs dépendances, magasins, boutiques, ateliers, voitures servant au commerce ainsi que dans les entrepôts, dans les gares, ports de dépôt et d'arrivée et dans les abattoirs où sont prélevés les organes servant à la préparation des produits d'origine biologique.

L'analyse des échantillons prélevés est confiée au laboratoire de contrôle du ministère de la santé publique et de l'académie de médecine, les analyses sont

à la fois d'ordre qualitatif et d'ordre quantitatif. L'examen comprend les recherches organoleptiques, physiques, chimiques, micrographiques, physiologiques et autres, susceptibles de fournir des indications sur la pureté des produits, leur identité et leur composition. A part la vérification du volume contenu dans les flacons, l'examen porte le plus généralement sur les points suivants : aspect, stérilité, quantité d'antiseptique, innocuité, contenu en protéines, titre.

Aux Etats-Unis, il y a lieu de tenir compte de la qualité et de la sécurité des récipients et des accessoires qui les accompagnent dans le but de faciliter l'administration de leur contenu.

CHAPITRE VI

Mentions concernant le produit lui-même

ASPECT.

Les sérums sont des liquides généralement de couleur jaune claire et d'aspect limpide; mais souvent il se forme à la longue un léger précipité qui se dépose au fond du récipient; ce dépôt n'est pas en général un signe d'altération et il est admis par presque toutes les législations. Toutefois les liquides à trouble homogène ou persistant ou dont l'odeur dénoterait une fermentation microbienne, ne doivent pas être employés.

L'addition de certains corps antiseptiques; les phénols en particulier, provoque souvent un précipité; on s'en débarrasse généralement avant la mise en flacon définitive par filtration sur bougie; mais le trouble tend à réapparaître. D'un autre côté les sérums où on a concentré les antitoxines par précipitation en milieu salin (sulfate de soude ou d'ammoniaque sont encore plus fréquemment que les autres sujets à ce trouble).

On peut souvent se débarrasser de ce dépôt quand le produit est renfermé dans une ampoule scellée terminée par une extrémité effilée : on laisse le récipient pointe en bas pendant quelque temps ; le dépôt se

fait dans la pointe, il s'y épaissit et ne tombe plus quand on retourne l'ampoule, il est alors facilement éliminé au moment de l'ouverture.

Les législations admettent généralement toutes une légère opalescence ou un faible dépôt mais ne précisent aucune limite et se bornent le plus souvent à indiquer que le dépôt doit être léger (Etats-Unis, Grande-Bretagne, France, Allemagne, Pays-Bas, Pérou), seuls les Etats-Unis ont donné des précisions pour le sérum antiméningococcique destiné à l'injection intrarachidienne; ce trouble doit au maximum correspondre à celui d'une suspension à 200 parties pour un million de silice (terre à foulon tamisée sur tamis 200 et mise en suspension dans l'eau distillée à raison de 200 milligrammes par litre). La couleur est aussi indiquée (celle d'une solution aqueuse de brun Bismarck contenant 0,03 % de solution saturée dans l'alcool absolu).

Il serait évidemment souhaitable que les sérums soient toujours limpides, car il est souvent difficile au médecin de se rendre compte s'il a affaire à un trouble ou dépôt normal dû à la précipitation des protéines ou si au contraire il est dû à la pullulation des micro-organismes.

Ceci s'entend des sérums liquides, mais il existe, ainsi que nous l'avons déjà vu, des sérums desséchés qui se présentent sous un tout autre aspect; ce sont généralement des écailles de couleur jaunâtre translucides ou des poudres blanc jaunâtre qui doivent être entièrement soluble dans neuf fois leur poids d'eau distillée froide; le soluté ainsi obtenu peut, tout com-

me le sérum normal, présenter une légère opalescence.

STÉRILITÉ.

La stérilité doit être absolue, dit la loi belge ; elle doit être vérifiée de la même façon que celle des solutés injectables ordinaires. En France, les sérums ne doivent contenir aucun germe, qu'il soit pathogène ou non. L'Allemagne tolère pour les sérums employés pour l'usage vétérinaire 100 germes par centimètre cube.

Mais si cette stérilité est désirable, elle n'est pas toujours facile à obtenir et dans certaines fabrications (sérums concentrés en particulier), il est souvent difficile de soustraire le produit à tout contact de l'air; la loi des Etats-Unis le reconnaît puisque dans son article 43 elle dit : « La fabrication doit être faite de manière à exclure la présence de spores de bactéries vivantes, toutefois la concentration des antitoxines peut être conduite avec une minutieuse propreté plutôt qu'avec une absolue stérilité ».

Car ainsi que nous l'avons dit, cette stérilité est fort difficile à obtenir, la filtration sur bougie Birkefeld serait peut être le meilleur procédé tout en laissant toutefois le passage à de nombreux virus filtrants.

Pour les sérums secs, cette stérilité absolue, paraît tout aussi difficile à obtenir; peut-on les stériliser par chauffage, certains (Matsuda) prétendent qu'ils peuvent supporter sans perdre leur efficacité une

température de 70, 75 degrés centigrades, mais cela n'est pas absolument certain.

Presque toutes les législations, ainsi que nous l'avons dit, exigent cette stérilité absolue ou presque absolue et certaines ont même élaboré des méthodes officielles de contrôle qui sont d'ailleurs très voisines les unes des autres pour ne pas dire identiques.

ANTISEPTIQUES.

On emploie très souvent des antiseptiques pour assurer la conservation des sérums et pour éviter leur contamination par certains germes; c'est ainsi que le phénol, en particulier, est utilisé contre les germes de la morve; en effet, 0,05 % de phénol tue les germes morveux en 24 heures; le sérum d'un cheval peut être infectant avant que la maladie soit déclarée chez l'animal, mais si l'adjonction de phénol au sérum est une bonne précaution contre la morve, ce procédé présente aujourd'hui moins d'intérêt car maintenant l'épreuve de la malléine est obligatoire dans presque tous les pays et c'est certainement un moyen très efficace de combattre cette maladie, à la condition que cette épreuve soit convenablement faite et qu'une surveillance vétérinaire soit régulièrement et correctement assurée.

Les antiseptiques présentent d'ailleurs quelques inconvénients dans les cas d'injections massives intrarachidiennes ou intraveineuses; en effet la proportion moyenne généralement admise pour le phénol par exemple est de 0,05 %; pour une injection de 5, 10, ou même 20 centimètres cubes de sérum, la quan-

tité de phénol injectée est faible, mais si l'on fait de la sérothérapie massive comme c'est souvent le cas à l'heure actuelle, dans les cas de tétanos en particulier, on arrive à introduire dans l'organisme d'assez grandes quantités de phénol et l'on risque de graves accidents du côté rénal en particulier.

Pour les injections intrarachidiennes, le danger est peut-être encore plus grand, et pour cette raison les Etats-Unis n'autorisent pour les sérums devant être utilisés par cette voie que 0,35 % de phénol au lieu de 0,50 %.

Enfin d'autres objections aussi importantes ont été faites au sujet de l'emploi des antiseptiques dans les sérums dont la plus grave est qu'ils n'assurent pas la stérilité. M. Santoliquido à la session du Comité permanent de l'Office international d'avril 1910 a présenté au nom du service technique de l'administration sanitaire italienne quelques remarques sur la valeur du phénol comme antiseptique et il a en particulier attiré l'attention sur le fait qu'une concentration de phénol de 0,5 % tue les germes les plus sensibles, mais si elle arrête leur développement, elle ne tue ni le bacille de Nicolaïer, ni le bacille du charbon, ni même le staphylocoque doré.

D'autres antiseptiques que le phénol ont été employés; Neil, en particulier, a essayé l'action du tri-crésol sur quelques microbes isolés de sérums; avec la concentration de 0,4 % qui est la plus généralement admise, trois espèces sur cinq sont tuées dans une série, six sur neuf dans une autre.

Comme nous le voyons, les antiseptiques ont un

rôle évident; ils empêchent le développement de presque toutes les espèces microbiennes; ils en tuent quelques-unes, mais ils n'assurent pas la stérilité complète; ils ne sont pas d'autre part dépourvus d'inconvénients et donnent une fausse sécurité. Aussi il nous paraît certain que l'emploi d'installations modèles, de techniques de récolte de sérums éprouvées pouvant éviter la contamination, la surveillance très stricte par un vétérinaire peuvent permettre d'éviter l'emploi des antiseptiques tout en livrant des produits répondant parfaitement aux conditions de la loi. Et d'ailleurs, ainsi que nous avons pu le remarquer dans notre étude succincte sur les installations et les bâtiments, les lois récentes étudient de plus en plus ce problème de la fabrication aseptique.

Cette fabrication aseptique n'est d'ailleurs pas irréalisable et nous n'en voulons pour preuve que le fait que l'Institut Pasteur de Paris n'emploie aucun antiseptique, imité en cela par l'Institut Sérothérapique de Berne.

Toutefois, à peu près toutes les législations admettent un pourcentage officiel d'antiseptique 0,5 aux Etats-Unis pour tous les antiseptiques, sauf dans les produits destinés aux injections intra-rachidiennes; 0,5 de phénol (Pays-Bas, Belgique, Yougoslavie, Suisse); 0,5 de benzophénol (Belgique); 0,4 de tricrésol (Pays-Bas, Belgique, Yougoslavie, Suisse); 0,1 de sulfate d'orthoquinoléine (Pays-Bas); 0,1 de chinisol (Belgique). D'autres législations ne précisent pas, mais demandent que doit indiqués la nature du pro-

duit employé ainsi que le pourcentage (France, Grande-Bretagne).

Au Pérou, 0,5 de phénol ou de tricrésol ou une quantité équivalente de tout autre antiseptique autorisé, équivalent par son pouvoir désinfectant et ses propriétés toxiques au phénol ou au tricrésol dans les proportions indiquées.

INNOCUITÉ.

La toxine tétanique existe généralement dans le sang des chevaux quelques jours avant l'éclosion de la maladie et du sérum prélevé sur ces animaux à cette période peut être toxique pour l'homme ; c'est ainsi que Anderson signale le cas de sept personnes qui sont mortes à Saint-Louis (Etats-Unis) de tétanos après une injection de sérum antidiphthérique ; le cas s'est encore produit plus récemment en Belgique où un jeune soldat est mort dans les mêmes conditions.

Pour vérifier cette innocuité, on fait une injection intra-péritonéale d'une certaine quantité de sérum à la souris ; cette quantité varie de 1 à 4 centimètres cubes en Italie, 5 à 10 centimètres cubes en Belgique, 10 en Allemagne, 15 en Suède. De plus, en Suède, il est interdit de saigner à blanc les chevaux pour que l'on puisse, en les observant, être averti des maladies aiguës qu'ils auraient pu contracter et qui auraient pu contaminer le sérum.

Aux Pays-Bas, les sérums doivent être exempts de toxine microbienne, ce qui ressort du fait qu'ils ne provoquent pas, dans un délai de 6 jours après une injection sous-cutanée de 10 centimètres cubes au

moins, de symptômes morbides chez un cobaye n'ayant encore été employé pour aucune autre expérience et pesant de 300 à 500 grammes.

CONTENU EN PROTÉINES.

A la suite d'un certain nombre d'accidents sériques, on a pensé que les protéines en étaient les principales responsables ; aussi emploie-t-on de plus en plus à l'heure actuelle des sérums dits purifiés et obtenus par précipitation d'une partie des protéines.

Mais, même pour les sérums ordinaires, les diverses législations ont généralement fixé un taux maximum pour les protéines ou les produits solides.

10 % de protéines en Suède ;

12 % de protéines en Allemagne, Pologne, Yougoslavie, Pays-Bas ;

20 % de matières solides totales aux Etats-Unis ;

10 % s'il s'agit d'un sérum en Grande-Bretagne ;

20 % sil sagit de solutions de protéines contenant des anticorps spécifiques ;

10 % d'extrait total au Pérou.

D'autre part, on prépare des sérums secs qui se conservent généralement bien et sans perdre de leur pouvoir antitoxique. Au moment de l'emploi, ils sont dissous dans l'eau, généralement dans la proportion de une partie de sérum pour dix parties d'eau ; le sérum doit être entièrement soluble ; ces sérums sont contenus dans des flacons ou ampoules de dix centimètres cubes ; on ajoute l'eau et on dissout le produit dans le flacon ou ampoule pour évi-

ter des manipulations risquant d'introduire des germes nocifs.

AUTHENTICITÉ. EFFICACITÉ.

Nous avons vu, dans un précédent chapitre, que de nombreux pays exigeaient que l'étiquette porte l'indication de l'activité du produit. L'activité des sérums est exprimée en unités antitoxiques ou antimicrobiennes ; ces unités représentent en principe la quantité de sérum neutralisant un nombre déterminé de toxines correspondantes dont la valeur est établie conventionnellement. Pratiquement ces unités sont représentées par une quantité déterminée de chacun des divers sérums étalons. Ces étalons, une fois choisis, il faut encore imposer des méthodes de titrage ; les méthodes de titrage biologique ne présentant pas, malgré tout, les mêmes garanties de précision que les méthodes chimiques, il importe que la technique observée soit toujours la même partout. Nous ne nous étendrons pas sur ces méthodes de titrage qui nous entraîneraient trop loin de notre sujet ; signalons seulement que deux groupes de méthodes sont généralement employées : a) les titrages *in vivo* sur le cobaye, ces titrages consistent à établir la quantité de sérum qu'il est nécessaire d'ajouter à une dose déterminée mais fortement toxique pour qu'un cobaye sain d'un poids déterminé, auquel on a injecté le mélange par voie sous-cutanée, ne succombe pas avant un délai maximum fixé ; b) les titrages *in vitro* par la méthode de floculation, cette méthode consiste à rechercher la dose de sérum capable de neutraliser exactement un volume fixé de toxine.

CHAPITRE VII

Importations

En dehors des règles que nous venons de voir qui sont essentiellement des dispositions visant la fabrication des sérums dans le pays, les législateurs se sont occupés aussi de l'importation dans le pays de produits fabriqués à l'étranger. En effet, l'absence d'unité dans la législation internationale fait que des produits portant le même nom peuvent n'être pas exactement semblables dans leur mode d'action et il pourrait se produire qu'un médecin, habitué aux produits nationaux, soit en difficulté si un jour il se trouve avoir à employer un produit fabriqué dans un pays étranger.

En France, il est nécessaire d'avoir une autorisation avant de pouvoir importer un quelconque des produits visés par la loi du 14 juin 1934 ; et la demande d'autorisation n'est recevable que du pharmacien important qui assume la responsabilité du débit. Ce pharmacien doit prendre l'engagement de se conformer aux obligations imposées par la loi aux produits similaires fabriqués en France. L'autorisation ne peut être accordée que si les produits ont

été fabriqués à l'étranger avec des garanties équivalentes à celles requises pour les produits français.

Est-ce à dire que si les produits sont fabriqués à l'étranger sous un contrôle officiel suffisant, l'Etat donnera l'autorisation d'importer de plein droit et abandonnera son contrôle ? Non, l'Etat reste toujours et en toute occasion investi de son droit souverain et peut, s'il le veut, avant de donner l'autorisation, procéder à une enquête sur les lieux de fabrication comme pour les produits fabriqués en France, alors même que les usines se trouvent à l'étranger. Et même il peut, s'il le juge nécessaire, soumettre ces produits à un contrôle préalable à tout débit, même si ce contrôle a déjà été effectué dans leur pays d'origine.

Aux Etats-Unis, pour qu'un produit biologique puisse être importé de l'étranger, il faut qu'il provienne d'un établissement détenteur d'une licence ou qu'il soit destiné à être soumis à l'examen préalable à l'obtention d'une licence.

Tout établissement étranger muni d'une licence qui désire importer aux Etats-Unis des produits biologiques doit fournir le nom et l'adresse d'un ou plusieurs représentants aux Etats-Unis, chargés par ledit établissement de mettre leurs procédés dans le commerce.

Ces représentants doivent tenir un registre de leurs livraisons.

Toute importation de produits biologiques de l'étranger devra être accompagnée de deux échantillons de chacun des lots numérotés que comprend

l'expédition et les dits échantillons devront être adressés par le receveur des douanes du port d'entrée au laboratoire du Public Health Service pour y être examinés ; s'il n'a pas été préparé d'échantillons séparés pour accompagner l'expédition, ceux-ci seront prélevés sur l'expédition par le receveur des douanes et adressés au laboratoire d'hygiène du Public Health Service.

En Grande-Bretagne, il faut, pour pouvoir importer des produits thérapeutiques, une licence d'importation.

La demande de licence se fait suivant une formule déterminée et le pétitionnaire sera seul agent accrédité du fabricant pour l'importation.

La personne en instance d'importation devra fournir l'engagement écrit et signé du fabricant, que, pendant la durée de la licence :

— le fabricant se conformera aux obligations prescrites par l'article 6 (registres, locaux) ;

— il se conformera aux dispositions du titre III, les renseignements de l'article 9 seront remplacés par l'indication du numéro de licence ;

— au point de vue qualité et activité, il se conformera aux prescriptions du titre IV et annexes ;

— toute licence d'importation sera subordonnée à la fidélité du fabricant à ses engagements ;

— toute licence sera en outre soumise aux conditions ci-après :

« Le concessionnaire devra permettre l'inspection et les prises d'échantillons ; fournir les échantillons demandés.

Aux Pays-Bas, l'importation est aussi soumise à l'obtention préalable d'une autorisation ; elle ne peut être faite que par des pharmaciens et s'effectuer par des bureaux de douanes déterminés et cette autorisation est donnée pour une quantité minima donnée ; elle est donnée par la commission du conseil d'hygiène. L'importation doit se faire dans des récipients bien bouchés ; une étiquette doit être apposée sur le récipient ainsi que sur l'emballage indiquant le nom du produit, le nom du préparateur et la durée d'utilisation. A l'arrivée des produits, des échantillons sont prélevés et envoyés pour l'examen ; pendant la durée de cet examen, la totalité du produit est conservée sous clefs ; si l'examen est satisfaisant, la commission donne l'autorisation d'importation après avoir muni chaque lot d'une marque de contrôle officiel garantissant qu'il a été satisfait à toutes les exigences requises et mentionnant la date et le numéro de l'examen.

En Italie, les dépôts de produits étrangers sont soumis à l'inspection et au contrôle de la même façon que les établissements italiens producteurs de sérum. S'il existe un contrôle dans le pays d'origine, le fabricant doit fournir la preuve que le contrôle de l'Etat du pays d'origine est effectué avec les mêmes garanties que celles qui existent en Italie. Les produits peuvent être importés divisés, à condition que chaque récipient porte la marque officielle du contrôle et un numéro d'ordre apposé par l'institut producteur, de façon que l'on puisse identifier rapidement la provenance de chaque dose. Si, au contraire,

le contrôle officiel n'existe pas dans le pays d'origine, l'établissement étranger est tenu d'établir en Italie un dépôt spécial, dans lequel l'administration italienne pourra exercer son contrôle. La répartition devra se faire dans ce dépôt, même après le contrôle.

Au Pérou, pour pouvoir importer des produits biologiques, il est nécessaire d'avoir préalablement obtenu une autorisation qui n'est accordée qu'après analyse de chaque catégorie ou marque de produit et vérification de leurs conditions de fabrication ; cette autorisation est donnée par la direction de la Santé publique.

L'autorisation est donnée sans analyse préalable pour les produits provenant d'instituts ou de laboratoires autorisés à les préparer par le gouvernement de leur pays d'origine et contrôlés par ce gouvernement quand l'autorisation et le contrôle sont entourés de garanties équivalentes à celles qui sont imposées pour les produits nationaux ; ce qui n'implique pas toutefois une dispense de la surveillance.

Chaque récipient de produit autorisé portera une étiquette officielle avec la mention « Autorisé et soumis à surveillance ».

En Suisse, il est aussi nécessaire d'avoir une autorisation du Service fédéral d'Hygiène publique pour pouvoir importer des sérums.

Des échantillons de produit sont prélevés et analysés pendant que le lot est conservé sous scellés.

Ces quelques exemples nous montrent que les mesures prises sont, à peu de choses près, les mêmes

dans tous les pays ; l'importation est soumise à la formalité d'une demande d'autorisation accompagnée en général d'un contrôle du pays importateur avant l'autorisation ; une fois l'autorisation donnée, elle permet l'introduction des produits dans le pays, mais ne les soustrait pas aux mesures générales de contrôle intérieur. .

CHAPITRE VIII

Sanctions. — Délivrance

SANCTIONS.

Ne peuvent être livrés à la consommation que les produits conformes à la loi et dans tous les pays, les infractions aux lois régissant les sérums thérapeutiques sont sanctionnées par des peines diverses ; ces peines sont le plus souvent d'ordre pécunier ; il est bien difficile de faire un parallèle entre elles, même en traduisant tout en monnaie française. Nous nous bornerons à citer quelques exemples et nous étudierons dans un des chapitres suivants les sanctions prévues par la loi française.

Signalons qu'en Yougoslavie, toute infraction expose le contrevenant à une peine de six mois d'emprisonnement et à une amende de 100.000 dinars s'il y a préméditation ; trois mois d'emprisonnement et 20.000 dinars s'il y a eu négligence ; toutes les autres infractions sont sanctionnées par une amende de 10.000 dinars.

En Grande-Bretagne, l'amende est d'au moins 100 livres et s'il y a récidive, nouvelle amende de 100 livres et emprisonnement de trois mois. Au Pé-

rou, l'amende est de 5 à 20 livres Péruviennes ; au Brésil, elle est de 200 à 1.000 milléreis ; en Italie, de 1.000 à 3.000 Lires et, en cas de récidive, de 2.000 à 6.000 Lires, plus un emprisonnement de trois mois et il peut y avoir suspension de la profession pour trois ans.

Ces sanctions sont généralement accompagnées de la saisie de la marchandise et du retrait de l'autorisation de fabriquer.

DÉLIVRANCE.

Le plus souvent, la vente des sérums n'est pas libre ; cette vente est, en général, réservée aux pharmaciens, mais seulement sur ordonnance médicale (Allemagne, France).

Les médecins sont parfois autorisés à fournir leur clientèle, soit d'une manière habituelle, soit seulement, comme en France, s'il y a urgence et lorsque le mode d'emploi du produit exige leur intervention. En Allemagne, les établissements producteurs et autres lieux de vente peuvent délivrer aux médecins, mais seulement s'il y a danger de mort immédiate.

En Yougoslavie, la délivrance des sérums est réglée d'une manière toute différente ; il existe des stations d'Etat qui fabriquent et qui approvisionnent directement les médecins et ceux-ci doivent tenir un livre spécial pour chaque sérum où sont notés :

Un numéro ;

La date ;

Les noms et prénoms du malade ;

La localité d'où provient le malade ;

La date du début de la maladie ;

Le mode de détermination du diagnostic ;

La dose de sérum injecté et le titre de ce sérum ;

Le sort du malade.

DEUXIÈME PARTIE

LA LEGISLATION FRANÇAISE DES SERUMS THERAPEUTIQUES

Après avoir passé rapidement en revue les divers points qui ont attiré plus particulièrement l'attention des différents législateurs, nous allons maintenant esquisser à grands traits les grandes lignes de la législation française des sérums.

Ainsi que dans les autres pays, pour ne pas dire avant les autres pays, l'emploi des sérums commença à se généraliser en France vers la fin du siècle dernier. Mais la fabrication de ces produits se faisait sans aucun contrôle et l'on risquait d'avoir des sérums inactifs ou même dangereux. A la suite de certains incidents, un fort courant d'opinion se manifesta en faveur d'une réglementation, et c'est ainsi que vit le jour la loi du 25 avril 1895 complétée par le décret du 15 mai de la même année.

Cette loi du 25 avril 1895 posa les principes essentiels de la législation des sérums ; elle fut modifiée légèrement dans son application ou complétée par diverses lois postérieures.

Loi du 15 février 1902 sur la santé publique.

Loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes.

Loi du 29 février 1906 modifiant la loi de 1902 et par les décrets du 5 août 1908 sur les prélèvements, analyses et expertises des substances médicamenteuses ; du 22 janvier 1919 réglementant les prélèvements, analyses et expertises en matière de fraude ; du 4 juillet 1925 portant règlement d'administration publique pour l'application de la loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes en ce qui concerne les substances médicamenteuses et hygiéniques.

Mais en matière de sérums, de très gros progrès furent réalisés dans un court espace de temps ; cette matière est encore en constante évolution et celle loi, vieille à peine de quarante ans, fut considérée, à juste titre d'ailleurs, comme ne répondant plus aux exigences actuelles de la thérapeutique ; c'est pourquoi, elle a été remplacée par la loi du 14 juin 1934, elle-même complétée par le décret du 15 juin 1934 complétant les mentions relatives à l'étiquetage, par le règlement d'administration publique du 14 juin 1934, complétant l'article 5 de la loi et précisant en particulier les formalités de demande d'autorisation et les conditions d'application de la loi et par les arrêtés du 26 août 1936 sur les demandes d'autorisations, du 19 juin 1937 sur les autorisations provisoires en vue d'essais, du 5 février 1937 sur les mentions à porter sur les récipients, du 4 février 1937 relatif à la fabrication, aux essais et à certaines dispositions particulières à certains sérums, du 13 novembre 1937 concernant la fabrication, du 2 décembre 1937 modifiant l'arrêté du 4 février 1937 et le décret du 9 avril 1938.

CHAPITRE IX

Autorisation préalable

En France, la fabrication des sérums et produits analogues n'est pas libre ; mais, au contraire, la loi du 14 juin 1934 décide dans son article 1^{er} : « Les virus atténués ou non, les sérums thérapeutiques, toxines modifiées ou non et les divers produits d'origine microbienne pouvant servir sous une forme quelconque au diagnostic, à la prophylaxie ou à la thérapeutique, ne pourront être débités, à titre gratuit ou onéreux, qu'autant qu'ils auront été, au point de vue de leur origine, de leur provenance, de leur appellation, de leur fabrication, des moyens de leur identification et de leur teneur en substances utiles, l'objet d'une autorisation du Gouvernement rendue après avis de l'Académie de Médecine et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France ».

Ainsi que nous le voyons par l'énoncé de cet article, la fabrication des sérums thérapeutiques est soumise à certaines règles strictes et ne peut être entreprise qu'après une autorisation ministérielle.

En vue de l'obtention de cette autorisation, une demande doit être adressée au Ministre de la Santé publique ; l'arrêté du 13 novembre 1937 décide que

cette demande doit être rédigée en deux exemplaires dont un sur papier timbré et doit mentionner :

a) L'objet de la demande, en précisant la nature du produit pour lequel l'autorisation est sollicitée ;

b) Le nom et adresse de l'établissement producteur, avec l'indication précise du lieu de fabrication du produit ;

c) Les noms, prénoms, qualité dans l'entreprise et titres de toute personne qui, par sa fonction, soit technique, soit commerciale, assume une responsabilité dans la direction de l'établissement producteur ;

d) L'engagement, par le demandeur, de satisfaire aux exigences de l'enquête préalable à la délivrance de l'autorisation ainsi qu'au paiement des frais relatifs à cette enquête.

A la demande doivent être joints :

a) Une notice technique complète, indiquant le mode de préparation et la composition exacte du produit, les moyens à employer pour procéder à son identification et au contrôle de qualité, ainsi que les conditions à réaliser pour assurer la conservation ;

b) Une notice descriptive, avec plan coté du laboratoire dans lequel est fabriqué le produit ;

c) Un projet d'étiquette portant les mentions spéciales spécifiées à l'article 2 de l'arrêté du 5 février 1937 ;

d) La documentation scientifique relative au produit, et, éventuellement, les observations médicales relatives aux résultats thérapeutiques obtenus.

Toute demande d'autorisation fait l'objet d'une en-

quête préalable à laquelle il est procédé par la commission des sérums.

Cette enquête porte sur différents points, provenance, appellation, fabrication, moyens d'identification, teneur en substances utiles, ainsi qu'il est prescrit par la loi du 14 juin 1934 et par le décret du 26 août 1936.

La commission des sérums nomme un rapporteur qui visite le laboratoire et prélève les échantillons du ou des produits en instance d'autorisation et les remet aux fins d'analyse au laboratoire de contrôle du Ministère de la Santé publique et de l'Académie de Médecine.

Le rapporteur fait part de ses observations à la commission des sérums qui donne son avis après avoir vu le résultat des analyses.

Il est ensuite statué sur ces demandes par décret présidentiel rendu sur la proposition du Ministre de la Santé publique après avis de l'Académie de Médecine et du Conseil supérieur d'Hygiène publique de France.

Sous le régime de la loi de 1895, cette autorisation était donnée pour une durée indéterminée ; elle présentait un caractère précaire étant valable tant qu'elle n'était pas retirée ; mais, la loi de 1934 a estimé que la durée de cette autorisation devait être précisée et limitée, car il y a certains produits qui peuvent présenter un intérêt thérapeutique certain à une époque déterminée, puis à la suite de découvertes nouvelles, ne plus avoir grand intérêt ; d'autre part, les procédés de fabrication sont, eux aussi,

en perpétuel progrès ; et enfin, il est de l'intérêt de tout le monde d'avoir des solutions nettes.

Aussi, à l'heure actuelle, l'autorisation toujours révocable sans indemnité, est donnée pour une durée de cinq ans au maximum, mais bien souvent, les décrets d'autorisation spécifient que tel produit est autorisé pour deux ans, trois ans.

Cette autorisation est toujours renouvelable ; mais il faut faire une demande en renouvellement dans les trois premiers mois de la dernière année ; cette demande est d'ailleurs soumise aux mêmes formalités d'inspection préalable que la demande originelle.

Cette autorisation peut être soumise à certaines conditions particulières pour chaque produit.

Cette autorisation a été donnée pour un local donné pour une méthode de préparation donnée, pour une appellation donnée, etc..., et toute modification aux conditions auxquelles a été subordonnée l'autorisation initiale doit faire l'objet d'une demande spéciale d'autorisation.

La loi et les décrets qui la complètent restent muets sur les formes dans lesquelles se fait la révocation de l'autorisation ; en vertu des principes juridiques traditionnels, elle doit donc se faire dans les mêmes termes que l'autorisation.

Cette révocation se fait sans donner lieu à aucune indemnité ; mais, est-ce à dire que le fabricant, à qui cette autorisation est retirée, n'aura aucun recours contre personne ? Cela serait contraire à notre conception de la justice. L'Etat est souverain juge pour

décider si l'autorisation doit être donnée ou refusée ; mais, une fois cette autorisation donnée, elle confère à son bénéficiaire un droit acquis, comme toute autorisation de l'autorité, droit qui ne peut lui être retiré que dans les formes et pour les causes prévues par la loi et les principes généraux du droit public ; donc, le retrait anticipé ouvrira à celui qui en est victime une voie de recours en Conseil d'Etat pour excès de pouvoir, s'il n'est pas ou insuffisamment justifié.

CHAPITRE X

Fournitures au public

La fourniture au public est en principe faite exclusivement par le pharmacien, à l'exception de cas spéciaux que nous verrons plus loin et uniquement sur ordonnance médicale. Cette disposition n'est que l'extension de la déclaration du roi du 25 avril 1777 et de la loi de germinal an XI ; pourtant au moment de la discussion de la loi, cette disposition a suscité des étonnements ; certains prétendant que le pharmacien est responsable dans l'exercice habituel de sa profession des fautes qu'il pourrait faire et des accidents qu'il pourrait occasionner par l'emploi de produits impurs ou par une mauvaise préparation ; il encourt une peine et c'est en échange de ce risque que la loi lui confère un monopole et ils prétendaient que, en ce qui concernait les sérums et produits analogues, le pharmacien les recevait et les vendait sans pouvoir s'assurer de leur pureté et de leurs qualités ; il n'était plus alors considéré que comme un intermédiaire quelconque n'ayant ni action ni contrôle sur les produits ; et pour cette raison voulaient que l'on autorise le dépôt de ces produits dans d'autres

magasins et établissements où les sérums auraient été soi-disant plus facilement à la portée du public.

Il y a tout d'abord, pensons-nous, à la base de ce raisonnement une erreur fondamentale ; il ne nous semble pas que le monopole de la vente des produits pharmaceutiques ait été donné au pharmacien en contre-partie des amendes ou pénalités qu'il peut encourir, mais bien en contre-partie des études qu'il a faites, du diplôme qu'il a obtenu et des garanties que présente sa formation ; mais ce n'est pas ces raisons qui furent mises en avant au moment de la discussion de la loi ; on a néanmoins pensé qu'il serait bon de laisser la délivrance de ces produits aux pharmaciens, parce que :

a) C'est là que le public a l'habitude de se servir de médicaments ;

b) Parce que, mis entre les mains de personnes compétentes, ces produits seront conservés dans les meilleures conditions ;

c) Parce que cela facilite le contrôle et l'inspection ;

d) Parce qu'il fallait prévoir une telle diversité de noms et d'aspects que des connaissances spéciales seraient nécessaires pour en faire la vente sans craindre des erreurs.

Cette délivrance ne pourra se faire que sur ordonnance médicale, sous peine de tomber sous le coup de l'article 4 de la loi du 25 avril 1895.

Mais, si le pharmacien a le monopole de la fourniture normale au public payant, la loi a prévu un cer-

tain nombre de dérogations pour les cas d'urgence et pour la fourniture aux indigents.

L'article 2 de la loi du 14 juin 1934 décide : « Les médecins sont autorisés à les fournir à leur clientèle, mais seulement en cas d'urgence et lorsque le mode d'emploi du produit exige leur intervention ».

Cette disposition ne figurait pas dans le projet primitif du Gouvernement, mais fut ajouté par la commission pour faciliter l'emploi de ces substances en cas d'urgence. Cela est assez normal ; il est des cas où l'intérêt du malade doit primer toutes autres considérations.

Pendant la guerre, la nécessité fit même accorder, dans certains cas, aux médecins des facultés d'approvisionnement : un député ayant signalé que des médecins civils ne pouvaient se procurer les sérums indispensables, il lui fut répondu qu'ils pourraient se procurer les sérums antidiphtériques, antitétaniques, antimeningococciques, antidyentériques, en s'adressant directement à l'Institut Pasteur et que, d'autre part, des approvisionnements des mêmes sérums étant mis à la disposition des préfets pour le service de la médecine gratuite ; dans les cas d'urgence, ces dépôts pourraient, à titre provisoire et à charge de remplacement, faire l'avance de quelques flacons de sérums aux médecins qui en auraient un besoin immédiat pour les malades de leur clientèle privée.

En dehors de la fourniture à la clientèle payante que nous venons de voir, la loi a envisagé la fourniture aux indigents.

Le deuxième alinéa de l'article 2 dit : « Lorsqu'ils

seront destinés à être délivrés à titre gratuit aux indigents, les flacons contenant ces produits porteront la mention : « assistance publique. — Gratuit. ».

Ils pourront alors être déposés, en dehors des officines de pharmacie et sous la surveillance d'un médecin, dans les établissements d'assistance désignés par l'administration, qui auront la faculté de se procurer directement ces produits.

Il y a là une importante dérogation au principe du monopole pharmaceutique de la délivrance des sérums, mais on ne peut pas considérer cette dérogation comme un préjudice causé au pharmacien, puisque, en l'espèce, il s'agit d'une fourniture gratuite.

Dans quels établissements trouvera-t-on ces dépôts de sérums ? La loi ne donne pas d'indications spéciales ; c'est donc le représentant habituel de l'administration, le préfet, qui désigne les établissements d'assistance où seront déposés les produits destinés aux indigents, qu'il appartient de pourvoir à la nomination du ou des médecins chargés de leur surveillance dans lesdits établissements.

Il est normalement dans les attributions de la commission administrative, suivant l'article 14 de la loi du 7 août 1851, de nommer les médecins chargés du traitement des malades de l'établissement, mais le choix du médecin attaché à un service distinct de ceux de l'hospice et intéressant non seulement les malades en traitement à l'établissement, mais la totalité des indigents de la circonscription, leur échappe

car son service a un caractère départemental et dépend donc de l'autorité du préfet.

Et le préfet est tout à fait dans son rôle en chargeant de ce soin le médecin des épidémies de l'arrondissement.

Quelles seront les attributions de ce médecin ? La loi dit seulement : ces dépôts seront placés sous la surveillance d'un médecin.

Ce médecin devra évidemment s'assurer de la fraîcheur des produits distribués aux indigents et que ces produits ont conservé toutes leurs propriétés thérapeutiques ; mais aura-t-il à surveiller la distribution ? Il ne le semble pas ; mais il paraît normal, par contre, qu'il soit chargé de veiller à ce que ces dépôts soient régulièrement approvisionnés.

D'autre part, les produits destinés à être délivrés à titre gratuit devront porter la mention « Assistance médicale. Gratuit ».

Cette mention n'est pas imposée pour différencier les produits au point de vue qualité, mais seulement pour éviter que ces produits destinés à être distribués gratuitement ne soient détournés de leur destination et ne servent à quelques spéculateurs malhonnêtes.

CHAPITRE XI

Inspection

Les produits visés par la présente loi sont soumis à une inspection exercée par une commission nommée par le ministre compétent ainsi que cela se passait déjà sous le régime de la loi de 1895 ; mais, alors que jusqu'à maintenant les pouvoirs des inspecteurs et les formes qu'ils doivent observer n'étaient déterminées par aucun règlement, cette lacune a été comblée par le décret du 26 août 1936 qui dit dans son article 8 :

« Les infractions à la loi du 1^{er} août 1905 en ce qui concerne les sérums thérapeutiques et produits d'origine organique visés par la loi du 14 juin 1934, sont recherchées et constatées conformément aux dispositions du présent décret.

Ces dispositions ne font pas obstacle à ce que la preuve des dites infractions puisse être établie par toutes voies de droit commun ».

Article 9. — Les inspecteurs et inspecteurs adjoints qualifiés aux termes du décret du 5 août 1908 pour assurer l'application des lois et règlements sur l'exercice de la pharmacie, le commerce des substances vénéneuses et sur la répression des fraudes, les mem-

bres et les membres adjoints de la commission des sérums, les directeurs des services vétérinaires départementaux, les inspecteurs des abattoirs, les inspecteurs départementaux d'hygiène peuvent, concurremment avec tous officiers de police judiciaire, procéder aux recherches, opérer d'office des prélèvements d'échantillons et, s'il y a lieu, effectuer des saisies dans les établissements hospitaliers, les maisons de santé, les pharmacies, les dépôts de médicaments tenus par les médecins, et, en général dans tous les lieux où sont préparés, entreposés, en vue de la livraison, débités et mis en vente, des sérums et produits d'origine organique. Ces prélèvements peuvent être effectués notamment dans les laboratoires et leurs dépendances, magasins, boutiques, ateliers, voitures servant au commerce, lieux de fabrication contenant des produits destinés à la vente ou à la livraison ainsi que dans les entrepôts, dans les gares, ports de dépôt et d'arrivée et dans les abattoirs où sont prélevés les organes servant à la préparation des produits d'origine organique.

CHAPITRE XII

Sanctions

En édictant ces prescriptions, la loi française sur les sérums s'est préoccupée des sanctions devant être appliquées à ceux qui auraient voulu la frauder. La loi du 25 avril 1895 dans son article 3 décidait : « La livraison des substances mentionnées à l'article 1^{er} à quelque titre qu'elle soit faite sera assimilée à la vente et soumise aux dispositions de l'article 423 du Code Pénal et de la loi du 27 mars 1853. En conséquence, seront punis des peines portées par l'article 423 du Code Pénal et par la loi du 27 mars 1851 ceux qui auront trompé sur la nature des dites substances qu'ils sauront être falsifiées ou corrompues et ceux qui auront trompé ou tenté de tromper sur la qualité des choses livrées ».

La loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes dans la vente des marchandises et des falsifications des denrées alimentaires et des produits agricoles, dans son article 14 décide : « L'article 423 du Code Pénal..., la loi du 27 mars 1851 tendant à la répression plus efficace de certaines fraudes dans la vente des marchandises, sont abrogées et les pénalités prévues par cette loi ont été rendues applica-

bles aux sérums thérapeutiques (article 15). En conséquence, dans la rédaction de la loi du 14 juin 1934, l'article 3 a été modifié ainsi qu'il suit : « La livraison de ces produits à quelque titre qu'elle soit faite est assimilée à la vente et soumise aux dispositions de la loi du 1^{er} août 1905 sur la répression des fraudes ». En conséquence, seront punis des peines portées à la loi du 1^{er} août 1905 ceux qui auront trompé ou tenté de tromper sur la qualité des choses livrées, même à titre gratuit. La loi précise donc qu'il pourra y avoir délit et, par là même application des sanctions quelle que soit la façon dont la livraison a été faite ; soit qu'il y ait eu vente, soit au contraire que la livraison ait eu lieu à titre gratuit.

D'autre part la loi assimile la tentative de tromperie à la tromperie et cette assimilation est absolument justifiée, car l'intention était la même (à la condition bien entendu qu'il y ait eu un élément intentionnel) et si la tromperie n'a pas abouti c'est en général pour des motifs bien indépendants de la volonté du fraudeur.

La loi du 1^{er} août 1905 donne aussi des indications précieuses pour la récidive. Elle décide en effet dans son article 5 : sera considéré comme étant en état de récidive légale quiconque ayant été condamné par application de la présente loi ou par application des lois sur la fraude dans la vente ...des sérums thérapeutiques aura dans les cinq ans qui suivront la date à laquelle cette condamnation sera devenue définitive, commis un nouveau délit tombant sous l'application de la présente loi et des lois sus-visées. Au cas

de récidive des peines d'emprisonnement et d'affichage devront être appliquées ».

La loi a pris une précaution indispensable en précisant que la récidive serait constituée par tout nouveau délit de même nature commis dans les cinq ans suivant la première condamnation; car il aurait pu se produire qu'un fraudeur condamné de nombreuses fois n'encoure jamais les peines de la récidive s'il avait contrevenu à diverses lois spéciales réglémentant diverses branches du commerce.

Quelles sont les peines prévues par la loi de 1905 :

ARTICLE PREMIER. — Quiconque aura trompé ou tenté de tromper le contractant sera puni de l'emprisonnement pendant trois mois au moins, un an au plus et d'une amende de 100 francs au moins et de 500 francs au plus ou d'une de ces deux peines seulement.

ART. 2. — L'emprisonnement pourra être porté à deux ans si le délit ou la tentative de délit prévu par l'article précédent ont été commis : soit à l'aide de poids, mesures, ou autres instruments faux ou in-exacts, soit à l'aide de manœuvres ou procédés tendant à fausser les opérations de l'analyse ou du dosage, du pesage ou du mesurage, ou bien à modifier frauduleusement la composition, le poids ou le volume des marchandises même avant ces opérations, soit enfin à l'aide d'indications frauduleuses tendant à faire croire à une opération antérieurement exacte.

ART. 4. — Seront punis d'une amende de 50 francs à 3.000 francs et d'un emprisonnement de 6 jours au moins et de 3 mois au plus ou de l'une de ces deux

peines seulement : ceux qui sans motifs légitimes seront trouvés détenteurs dans leurs magasins, boutiques, maisons ou voitures servant à leur commerce, dans leurs ateliers, chais, étables, lieux de fabrication, contenant en vue de la vente des produits visés par la présente loi, ainsi que dans les entrepôts, abattoirs et leurs dépendances, dans les gares, dans les halles, foires et marchés : soit de poids ou mesures faux ou autres appareils inexacts servant au pesage ou au mesurage des marchandises... soit de substances médicamenteuses... si... la substance médicamenteuse est nuisible à la santé de l'homme ou des animaux, l'emprisonnement devra être appliqué. Il sera de trois mois à un an et l'amende de 100 à 5.000 francs.

Outre les délits tombant sous le coup de la loi de 1905, la loi de 1895 décidait dans son article 4, article qui a été repris en entier par la loi du 14 juin 1934 « toutes autres infractions aux dispositions de la présente loi seront punies d'une amende de 16 à 1.000 francs ». Mais l'article 4 n'énumère pas ces infractions et ne donne aucune précision sur ce qu'elles peuvent être; il laisse donc le champ libre à l'interprétation des tribunaux et force nous est de nous reporter à la jurisprudence pour voir les applications qui en ont été faites; nous avons trouvé une condamnation à 50 francs d'amende pour débit de substance injectable d'origine organique non définie chimiquement avant d'avoir obtenu le décret d'autorisation. (Tribunal correctionnel de la Seine, 10^e Chambre, 23 avril 1909.)

Une condamnation à 500 francs et 100 francs d'amende pour importation d'un sérum thérapeutique autorisé en Italie mais non autorisé en France (tribunal correctionnel de la Seine, 10^e Chambre, 7 novembre 1919).

TROISIÈME PARTIE

LES CONVENTIONS INTERNATIONALES

CHAPITRE XIII

Les Réalisations

Nous venons de voir un certain nombre de lois de différente origine relatives à la fabrication, à la vente des sérums; comme nous l'avons déjà montré, toutes celles-ci ont un certain nombre de points communs et les idées générales qui les ont dirigées sont très voisines sinon semblables; et c'est pourquoi nombreux sont ceux qui auraient voulu qu'une seule loi internationale règle toutes ces questions; ce serait évidemment l'idéal et le praticien appelé à se servir d'un sérum serait sûr d'avoir toujours le même produit, que celui-ci ait été fabriqué dans un pays ou dans un autre. Aussi de nombreux contacts ont été établis entre des savants de divers pays pour arriver à cette unification; tout n'a pas pu être réglé mais de gros progrès ont été faits, des bases ont été jetées qui pourront servir à l'édification de cette loi unique.

Il nous faut dire au moins quelques mots de ce

qui a été fait et des résultats tangibles qui ont été obtenus.

Un certain nombre de conventions internationales ont été signées en vue de déterminer des étalons internationaux pour le titrage des divers sérums (antidiph-térique 1922, antitétanique 1928) et je crois ne pou-voir mieux faire que de reproduire ici le tableau du Codex français qui résume et condense le contenu de toutes ces conventions.

ÉTALON	Abréviation	Adopté en	Poids en mgr. de sérum sec étalon représentant 1 unité internat	Dilutions généralement utilisées
Antidiph-térique	DI	1922	0,0628	0,1
Antitétanique.	TE	1928	0,1547	0,1
Antidysentérique (Shiga).	DY	1928	0,0500	0.005
Antiperfringens.	PE	1931	0,2660	0,05
Antivibrien septique.	VI	1934	0.2377	0,05
Antioédématis	OE	1934	0,2681	0,05
Antihistolitique.	HI	1935	0,3575	0,05
Antipneumococcique ty- pe I.	PA	1934	0,0886	0,005
Antipneumococcique ty- pe II.	PB	1934	0,0894	0,005
Antistaphylococcique	ST	1934	0,5000	0,05
Antidiph-térique pour réaction de floculation.	DIF	1935		
Ancienne tuberculine de Koch.	TU	1931		

Mais le résultat le plus intéressant dans cet ordre d'idées est « La convention de Paris du 1^{er} août 1930

relative au sérum antidiphtérique », qui en fait est une loi internationale, qui décide :

a) peuvent seuls bénéficier de ces dispositions de l'article 1 les sérums fabriqués dans des établissements autorisés par le gouvernement (du pays où il a été fabriqué) et soumis à une surveillance permanente portant sur les installations, l'état des animaux, la technique des opérations, le titrage et le contrôle;

b) l'unité antitoxique utilisée (unité Erlich), et la désignation d'un laboratoire chargé de conserver l'unité étalon et d'en délivrer des exemplaires;

c) les sérums doivent titrer au moins 200 unités par centimètre cube, 2.000 par gramme;

d) ils ne doivent pas avoir plus de 10 % d'extrait sec et être stériles;

e) l'étiquette doit porter :

1° le nom du fabricant;

2° le numéro d'ordre du lot;

3° la nature du produit et la quantité en centimètres cubes ou en grammes;

4° la date de fabrication (dernier titrage);

5° la nature et la dose des antiseptiques ajoutés.

Nous voyons d'ailleurs que la convention internationale a repris les points les plus souvent étudiés par les diverses législations. De nombreuses nations ont jusqu'à ce jour adhéré à la convention de Paris. Cette convention montre la voie à suivre et il ne faut que souhaiter que des accords semblables soient signés pour tous les produits analogues.

CHAPITRE XIV

Les travaux en cours, les projets

Malheureusement, si de nombreux produits ont pu être standardisés d'une façon qui peut paraître définitive, il en est encore beaucoup qui restent en dehors de la réglementation internationale. Certains des sérums les plus importants et les plus couramment employés n'ont pu jusqu'ici être étudiés suffisamment à fond pour qu'une règle puisse être établie.

Le *sérum antistreptococcique* (antiscarlatineux) par exemple et pourtant dès 1922 la conférence de Paris avait exprimé le vœu que la standardisation de ce sérum soit mise à l'étude; en 1926 encore la commission recommandait que la question de l'immunisation contre la scarlatine fut étudiée par les instituts américains, anglais et polonais de concert avec l'Institut de Copenhague. En 1927 l'Institut de Hampstead avait établi un sérum étalon, d'un autre côté le Docteur Mac Coy offrit de mettre à la disposition de la commission le sérum étalon qui avait été officiellement adopté aux Etats-Unis. La commission estima que pour rendre les recherches futures comparables, il y avait avantage à choisir le sérum étalon américain

comme base et elle adopta en 1928, à Francfort, la motion suivante :

« Sans se prononcer sur l'étiologie de la scarlatine ni sur les méthodes de titrage des sérums préparés avec les produits de culture des streptocoques hémolytiques isolés des cas de scarlatine, il serait utile de rendre les recherches futures comparables. Dans ce but, on peut choisir comme base d'étude, le sérum étalon adopté par le gouvernement fédéral des Etats-Unis; le « hygienic laboratory » a accepté de mettre une quantité suffisante de sérum étalon à la disposition de l'organisation d'hygiène de la S.D.N. ».

En reprenant la question à Copenhague, en 1934, la commission dû constater que rien n'avait été fait à ce sujet et elle se rendait compte que toute activité dans ce sens avait été anihilée par le fait que la préparation de ce sérum et de la toxine, employée pour l'établir, était protégée aux Etats-Unis ainsi qu'au Canada et dans le Royaume-Uni par des brevets. Les licences octroyées par les détenteurs de ce brevet, les Docteurs Georges et Gladys Dick de Chicago exigeaient que les fabricants leur soumettent un échantillon de chaque lot de ce sérum pour en déterminer l'activité, d'après une unité définie comme étant la quantité de sérum nécessaire pour neutraliser chez l'homme 5 doses test cutanées de toxine streptococcique.

Dans ces conditions la commission estima qu'il était inutile d'entreprendre les travaux susceptibles de conduire à un accord et à l'adoption d'un étalon et d'une

unité internationale qui pourrait se heurter dans certains pays aux droits des détenteurs de brevets.

Pour le *sérum antiméningococcique*, la conférence de Londres en 1921, considérant la diversité très grande des types de méningocoques, avait proposé que divers expérimentateurs fissent des échanges des diverses souches de méningocoques qu'ils pourraient isoler des liquides céphalo-rachidiens ainsi que de leurs sérums agglutinants.

Malheureusement aucun des six procédés de titrage ne donnait à lui seul des résultats satisfaisants. La conférence de Paris en 1922, après avoir entendu les rapports présentés par les instituts d'Albany, Berlin, Copenhague et Paris, recommanda pour aboutir à une nomenclature uniforme, une classification basée sur une division primaire en groupes désignés par des chiffres romains et une subdivision de ces groupes en types désignés par une lettre adjointe : elle proposa en outre diverses méthodes de titrage; demanda la continuation des travaux sur toutes sortes de souches, en particulier sur celles isolées dans les cas où la sérothérapie avait échouée.

A Genève en 1926, elle fut obligée de constater qu'aucun progrès n'avait été fait et à l'heure actuelle la question reste toujours au même point.

L'*anatoxine diphtérique* a préoccupé la commission de standardisation à Francfort en 1928; elle se proposa d'envisager quelle préparation d'anatoxine pourrait servir d'étalon international et quelle fraction de cet étalon pourrait servir d'unité. L'Institut Pasteur de Paris mit à ce moment-là à la disposition de la

commission divers échantillons d'anatoxine, mais il fallait tout d'abord adopter une méthode de titrage, soit la méthode biologique, soit la méthode par floculation de Ramon. L'Institut de Copenhague a établi un sérum étalon qui peut servir à évaluer le pouvoir floculant de divers échantillons : de très nombreux essais ont été faits dans les instituts de Copenhague, Francfort, Garches, Hampstead, Toronto, Washington, mais aucun résultat définitif n'a été atteint.

A la session de Copenhague, en 1934, le Docteur D. T. Frazer, de Toronto, a souligné l'intérêt qu'il y aurait à posséder un étalon international pour le *sérum antistaphylococcique*. La méthode de dosage utilisée à Toronto consiste à pratiquer au lapin deux injections intraveineuses espacées d'anatoxine et à mesurer à intervalles donnés, après la seconde injection, le pouvoir antitoxique du sérum de l'animal. La discussion fit ressortir la nécessité d'étudier le rôle de certains facteurs; choix de l'espèce animale, nombre d'injections à pratiquer, voie d'introduction, intervalle séparant les injections. La commission a estimé qu'il serait désirable d'arriver dans le plus bref délai à un accord et elle a recommandé que les travaux du Docteur Frazer servent de base à cette étude.

Certains sérums intéressent à la fois la médecine humaine et la médecine vétérinaire et la commission a décidé à Londres, en 1921, d'étudier avec le concours de vétérinaires, la standardisation des sérums destinés aux animaux et du *sérum contre le rouget du porc en particulier*. L'Institut de Francfort mit à la disposition de la commission un stock de son sérum

étalon et des titrages comparatifs furent effectués aux Instituts de Zagreb et de Cambridge, malheureusement les résultats ne correspondirent pas avec ceux de Francfort et la question est toujours à l'étude.

D'autre part, même en dehors de ces produits pour lesquels il n'a pu être établi d'étalon, la question de la standardisation a encore de gros progrès à réaliser et à mesure que la connaissance des sérums est plus parfaite, la question des étalons apparaît comme de plus en plus délicate et la commission permanente estimait, à sa réunion d'octobre 1938, qu'il était nécessaire de reprendre l'étude de certains étalons adoptés précédemment; pour le *sérum antitétanique* les titrages effectués par rapport à l'étalon bien que satisfaisant à la pratique courante, n'ont pas toute la rigueur qu'on serait en droit d'en attendre; des titrages effectués à Copenhague et en Grande-Bretagne ont permis d'établir que dans 29 % des cas, l'écart se situe entre 73,5 et 136 %, aussi la commission s'est elle demandé s'il ne faudrait pas choisir une toxine officielle; de plus le professeur Sordelli se demande jusqu'à quel point les unités antitoxiques figurant sur les flacons indiquent réellement le pouvoir prophylactique ou thérapeutique que le sérum est capable d'exercer.

Pour le *sérum antiperfringens*, des constatations du même ordre ont été faites.

Pour le *sérum antipneumococcique*, deux types ont été adoptés en 1934, mais depuis 32 types de pneumocoques ont été identifiés.

La standardisation des sérums *antivenimeux* et an-

ticharbonneux n'est encore qu'à la phase préparatoire.

Pour le *sérum antistreptococcique*, l'étalon international a déjà été remplacé par un étalon international d'antitoxine antistaphylococcique α . Mais il a été démontré que le staphylocoque produit au moins trois sortes de toxines, α β et γ auxquelles répondent des sérums donnés de propriétés différentes.

Seul l'*étalon antidyphtérique* a montré jusqu'ici une stabilité satisfaisante.

CONCLUSIONS

1° Les différents législateurs qui ont envisagé la réglementation des sérums, l'ont tout d'abord considérée au point de vue national, mais les nécessités de la science ont incité les savants des divers pays à se réunir en vue d'une unification qui rendrait plus faciles les recherches et plus profitables encore les applications de ces produits. La Société des Nations a fait un gros effort; elle a créé au sein de l'organisation d'hygiène la commission permanente de standardisation biologique dont nous avons parlé.

2° Les travaux de toutes ces réunions et conférences ont abouti aux résultats intéressants que nous avons signalés; mais pour que ces résultats aient une portée pratique il a fallu bien souvent que le législateur modifie les lois qu'il avait précédemment édictées, dans le sens que lui ont indiqué les savants et nous pouvons rappeler à ce sujet la phrase de J. Cruet qui disait dans *La vie du droit* : « Le savant, beaucoup plus que le législateur par ses raisonnements, prépare par ses découvertes le droit de demain ».

3° Plus les accords internationaux se développeront et plus la part laissée au particularisme national sera

faible; nous voyons déjà toutes les législations s'orienter peu à peu dans un même sens et il n'est pas invraisemblable de penser qu'un jour une seule réglementation internationale règlera la question des sérum; mais ce jour est encore lointain. L'œuvre accomplie est considérable, mais celle à accomplir est plus considérable encore. L'unification de la terminologie est une des choses les plus souhaitables, ainsi que celle des titrages et en général de toutes les méthodes de production, de conservation, de contrôle, afin que bientôt les médecins aient à leur disposition des produits toujours actifs, toujours titrés de la même façon et donnant des résultats toujours comparables quel que soit le pays où ils ont été fabriqués.

Vu :

Le Doyen,
JEAN LEPINE.

Vu :

Le Président de la Thèse,
A. ROCHAIX.

Vu et permis d'imprimer :

Lyon, le 21 Décembre 1940

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

- ARCOLI. — A proposito della standardizzazione dei seri. *Biochim. et therap. sper.*, Milano.
- BARBERO. — Rapport fait au nom de la Commission de l'hygiène chargée d'examiner le projet de loi tendant à modifier la loi du 25 avril 1895 sur les sérums thérapeutiques et divers produits médicamenteux. *Journal Officiel, Doc. parlem., Ch.*, n° 2157, 1933.
- BEAUVY. — Sérums et vaccins. Maloine et fils, Paris, 1925.
- BELFANTI. — Dei seri vaccini et prodotti opoterapici. Milano, 1916.
- BANTI, FANO, GROCCO, LUSTIG, MYA. — Relazione sulla questione del controllo obbligatorio dei seri et prodotti affini presenta alla Accademia medico fisica Fiorentina. Firenze, 1901.
- BOGELOT. — La loi nouvelle du 14 juin 1934. *Union pharmaceutique*, 1934.
- A propos du contrôle national des sérums vaccins, virus et toxines. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1935.
- BOURRILLON. — Rapport fait à la Chambre des Députés au sujet du projet de loi relatif aux sérums thérapeutiques. *J. Officiel, Doc. parlem.*, 1895.
- BRUÈRE. — Standardisation. *Bulletin de la Société de Chimie biologique*, 1934.
- BURNS. — Standardization. *International clin.*, 1929.
- CATTERI. — Sur le contrôle biologique des médicaments en Grande-Bretagne. *Paris médical*.

- CAZENEUVE. — Y a-t-il nécessité de reviser la loi du 25 avril 1895 sur la préparation, la vente et la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues. Communication à l'Académie de Médecine, séance du 27 janvier 1925. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, 1925.
- COLOMES. — Loi du 25 avril 1895 concernant la préparation, la vente et la distribution des sérums thérapeutiques et autres produits analogues. *Loire médicale*, St-Etienne, 1904.
- DUPUY. — Sérums thérapeutiques et autres produits injectables. Paris, 1885.
- GARRES. — Contribution à l'étude des sérums thérapeutiques. Toulouse, 1897.
- GAUTHIER. — L'organisation de l'hygiène et la standardisation biologique. *Bulletin trimestriel de la Société des Nations*, septembre 1935.
- GRIMBERT. — Les sérums thérapeutiques. *Concours de l'Ecole de Pharmacie*, Paris, 1899.
- LANDOUZY. — Sur les demandes en autorisation de fabriquer et de vendre des sérums et produits injectables. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 1899.
- LANCET. — The international standardization of sera an important conference. *Lancet*, Londres, 1925.
- MARAGLIANO. — Legge e seri. *Riv. crit. di. clín. med.*, Florence, 1901.
- MAC-COY. — Standardization of serums and vaccines ; some difficulties. *J. am. ass.*, Chicago, 1917.
- MARTIN. — Sur des demandes d'autorisation pour la préparation et le débit des vaccins. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1920.
- Sur les demandes en autorisation de fabriquer des sérums. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1920.

- MAUILLESSEUX DE BERNIÈRES. — Le régime juridique des sérums thérapeutiques et autres produits analogues (Législation et Jurisprudence Françaises). Daloz, Paris, 1928.
- MOHLER. — Standardization of veterinary biologics in United-States. *Vet. med.*, 1930.
- NETTER. — Sur les demandes d'autorisation de préparer et de débiter des sérums thérapeutiques et des produits injectables d'origine organique. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1913.
- Demande d'avis sur la définition exacte des produits pouvant être débités sous le nom de sérums. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1918.
- Sur une demande de l'Institut Pasteur de Paris en vue d'autorisation de débit de sérums anti-gangréneux, anti-pneumococciques, des vaccins anti-pneumococciques, anti-typhoïdiques, anti-typhoïdiques et para-typhoïdiques, anti-staphylococciques, anti-gonococciques et anti-cholériques. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1920.
- NETTER, MARTIN et GLEY. — Sur des demandes d'autorisation pour la préparation et le débit des sérums. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1919.
- NICOLE et CESARI. — Remarques sur le titrage des sérums thérapeutiques. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, 1922.
- NICOLE et FRASEY. — Recherches sur la préparation des sérums antimicrobiens et antitoxiques chez le cheval. *Annales de l'Institut Pasteur*, Paris, 1920.
- OFFICE INTERNATIONAL D'HYGIÈNE PUBLIQUE. — Les sérums thérapeutiques. Rapport présenté au Comité de l'Office International d'Hygiène publique dans sa session d'octobre 1922. *Bulletin de l'Office International d'Hygiène publique*, 1922.
- PAURON. — Sérums et vaccins. *Archives de Médecine et de Pharmacie militaires*, Paris, 1925.

PERREAU. — Éléments de jurisprudence médicale à l'usage des médecins. *Librairie de Droit et de Jurisprudence*, 1908.

— Législation sur la préparation et le débit des sérums. *Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale*, Paris, 1914.

— Législation et jurisprudence pharmaceutique. Baillière, Paris, 1920.

— Législation et jurisprudence pharmaceutique. Nouvelles questions. Baillière, Paris, 1925.

— Les pharmaciens et la loi du 14 juin 1934 sur les sérums. *Bulletin des Sciences pharmacologiques*, Paris, 1935.

— La loi du 14 juin 1935 sur les sérums thérapeutiques et produits injectables d'origine organique. *Paris médical*, mai 1935.

— Législation sur la préparation et le débit des sérums. *Annales d'Hygiène publique et de Médecine légale*, Paris, 1935.

PERREAU et STILLMUNKES. — Transfusion du sang et utilisation du sérum de convalescent. Réflexions médico-juridiques. *Toulouse médical*, juillet 1934.

PRAUTNITZ. — Memorandum sur la standardisation internationale des sérums et produits bactériens. Breslau.

RADAIS. — Sur des demandes en autorisation de fabriquer et de vendre des sérums, vaccins et extraits d'organes injectables. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1934.

SOCIÉTÉ DES NATIONS. — Rapports sur les recherches sérologiques présentées à la deuxième Conférence internationale sur la standardisation des sérums et des réactions sérologiques tenue à Paris en novembre 1922. C. 168, M. 98, 1923, III.

- Rapports sur la Conférence technique pour l'étude de certaines méthodes de standardisation biologique. Edimbourg, 19-21 juillet 1923. C. 4, M. 4, 1924, III.
- Deuxième Conférence internationale pour la standardisation biologique de certains médicaments convoquée par le Comité d'Hygiène de la S. D. N. et tenue du 31 août au 3 septembre 1925 à Genève. C. 532, M. 183, 1925, III.
- Rapport de la Commission permanente de standardisation. Genève, 11-13 octobre 1926. CH. 517, Série P, S. D. N., 1926, III.
- Rapport de la Commission permanente de standardisation des sérums, réactions sérologiques et produits biologiques. Francfort-sur-le-Mein, 26-28 avril 1928, CH. 717, Série P, S. D. N., 1928, III.
- Mémoire sur la standardisation internationale des sérums et produits bactériens présenté par M. le Professeur C. PRAUTNITZ. Breslau. CH. 832, Série P, S. D. N., 1929, III.
- Rapport de la Commission permanente de standardisation biologique. Londres, 3 juin 1931, CH. 1056, Série P, S. D. N., 1931, III. *Bulletin trim.*, vol. I, n° 3.
- Rapport de la Commission permanente de standardisation biologique, session tenue à Copenhague du 28 au 30 août 1934. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la Société des Nations*, n° spécial de janvier 1935.
- Rapport de la Conférence intergouvernementale pour la standardisation biologique tenue à Genève du 1^{er} au 4 octobre 1935. *Bulletin trimestriel de Législation et d'Hygiène de la S. D. N.*, vol. IV, 1935.

Rapport de la Commission permanente de standardisation biologique, session tenue à Genève les 30 septembre et 4 octobre 1935. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, n° spécial novembre 1936.

Rapport sur les étalons biologiques internationaux conservés au National Institute for Medical Research, Hampshire, pour le compte de l'organisation d'hygiène de la Société des Nations, par Percival HARTLEY. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, n° spécial novembre 1936.

Rapport sur les étalons biologiques internationaux conservés au Statens Serum Institute de Copenhague pour le compte de la Société des Nations, par Claus JENSEN. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, n° spécial novembre 1936.

Rapport de la réunion des membres sérologistes de la Commission permanente de standardisation biologique. Paris, 19-22 octobre 1938. *Bulletin de l'Organisation d'Hygiène de la S. D. N.*, vol. VII, n° 5, oct. 1938.

STRAUSS. — Sur les demandes en autorisation de fabriquer et de vendre des sérums et produits injectables. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, Paris, 1895.

WORDSWORTH, KIRKBRIDE et GIBRET RUTH. — The standardization of antipneumococcique et antimeningococcus serums. *Arch. int. med.*, Chicago, 1919.

TABLE DES MATIERES

PREMIERE PARTIE

Législation comparée concernant les sérums thérapeutiques

CHAPITRE PREMIER. — Définitions des sérums. Considérations générales	9
CHAPITRE II. — Nécessité d'une législation et d'une réglementation des sérums	13
CHAPITRE III. — Les différents points à envisager au point de vue législatif	16
CHAPITRE IV. — Fabrication	19
CHAPITRE V. — Mentions concernant les récipients	37
CHAPITRE VI. — Mentions concernant le produit lui-même	52
CHAPITRE VII. — Importations	61
CHAPITRE VIII. — Sanctions. — Délivrance.....	67

DEUXIEME PARTIE

La législation française des sérums thérapeutiques

CHAPITRE IX. — Autorisation préalable.....	73
--	----

CHAPITRE X. — Fournitures au public.....	78
CHAPITRE XI. — Inspection.....	83
CHAPITRE XII. — Sanctions.....	85

TROISIEME PARTIE

Les conventions internationales

CHAPITRE XIII. — Les réalisations.....	91
CHAPITRE XIV. — Les travaux en cours, les projets	94
CONCLUSIONS	101
BIBLIOGRAPHIE	103



BOSC FRÈRES, M. & L. RIOU

°° °° °° IMPRIMEURS-ÉDITEURS °° °° °°

°° 42, QUAI GAILLETON, 42 °°

°° °° °° °° LYON °° °° °° °°



